

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
УЛЬЯНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ЕФРЕМОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА

КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНИ ПОЧЕК В СТРУКТУРЕ КОМОРБИДНОСТИ ПАЦИЕНТОВ
ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Шутов Александр Михайлович

Ульяновск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	18
1.1 Современное представление о хронической болезни почек.....	18
1.2 Хроническая болезнь почек у пациентов пожилого и старческого возраста	26
1.3 Коморбидность пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек	30
1.4 Качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек.....	33
1.5 Приверженность к лечению пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1 Дизайн и этапы исследования	40
2.2 Характеристика пациентов, включенных в исследование.....	43
2.3 Методы исследования.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	71
3.1 Распространенность, коморбидность, клинические особенности хронической болезни почек у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией.....	71
3.2 Оценка вклада патологии почек в расчетную скорость клубочковой фильтрации и оценка индекса резистентности почек у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек.....	107
3.3 Биомаркеры миокардиальной, почечной дисфункции и воспаления у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек.....	117

3.4 Прогноз пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек.....	132
3.5 Качество жизни, когнитивные функции и старческая астения у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек	146
3.6 Личностные особенности и механизмы адаптации пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек	164
3.7 Информированность и приверженность к рекомендациям по модификации образа жизни пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек.....	181
3.8 Приверженность к медикаментозной терапии пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек.....	200
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	217
ВЫВОДЫ.....	240
РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.....	242
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	244
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	249

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Согласно Стратегии развития здравоохранения в РФ на период до 2025 года, старение населения является одной из наиболее значимых проблем в сфере охраны здоровья [2]. Увеличение продолжительности жизни приводит к росту коморбидности (сочетанию нескольких сопутствующих патологий), в том числе хронической болезни почек (ХБП) [6, 53, 69]. Учитывая рост распространенности ХБП, прогнозируется, что данная патология станет пятой причиной потерянных лет жизни населения к 2040 году [147]. ХБП наблюдается у 11 – 13% популяции в целом, однако, распространенность значительно увеличивается при наличии сердечно-сосудистых заболеваний и в старшей возрастной группе – до 36 – 52,7% [6, 78, 179].

У пациентов пожилого и старческого возраста диагноз устанавливается, в основном, по изолированному снижению расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), а не по наличию маркеров повреждения почек [6, 78, 291]. При этом, прогностическое значение снижения скорости клубочковой фильтрации, обусловленное возрастными изменениями, и роль снижения скорости клубочковой фильтрации в результате патологических изменений почек (гипертензивный нефросклероз, диабетическая болезнь почек и др.) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями изучено недостаточно.

Оценка прогноза у пациентов старшей возрастной группы осложняется высокой коморбидностью и геронтологическими синдромами, в том числе старческой астенией, характерной для популяции с ХБП [77]. Особую актуальность приобретает полипрагмазия, в том числе использование нефротоксичных препаратов, высокий риск

возникновения побочных эффектов и лекарственных взаимодействий у пациентов пожилого и старческого возраста [10].

Для диагностики коморбидности используются несколько шкал, основанных на оценке имеющихся у пациента заболеваний и позволяющих уточнить прогноз [53, 151]. Чаще всего рассчитывается индекс коморбидности (ИК) Чарлсон, позволяющий определить долгосрочный прогноз. В качестве «почечного параметра» в данном индексе рассматривается терминальная почечная недостаточность, требующая проведения заместительной терапии, состояние после трансплантации почки, а также повышение креатинина сыворотки более 3 мг/дл (более 265 мкмоль/л) [118]. Очевидно, что при таком подходе, только у незначительной части пациентов пожилого и старческого возраста при расчете ИК будет принята во внимание ХБП, так как 4 стадия по критериям KDIGO (2012) наблюдается только у 1,4% пациентов с ХБП в старшей возрастной группе [193].

Исследования последних лет [6, 30] подтверждают мнение Е. М. Тареева, что изменения в почках при сердечно-сосудистой патологии не могут быть объяснены только застоем в почках [74]. Кардиоренальные взаимоотношения интенсивно изучаются [29, 294], установлена роль воспаления [5], миокардиального стресса [213], обсуждается значение гипоксии [255], при этом прогностическая ценность биомаркеров гипоксии, миокардиального стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции требует уточнения.

Согласно Национальному проекту «Здравоохранение», пациентоориентированность – основополагающий элемент системы здравоохранения [1]. Для пациентов с ХБП крайне важно сохранять полноценную жизнедеятельность, что относится и к пациентам старшей возрастной группы [113, 330]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила цель ведения пациентов с ХБП как «вовлечение в

жизненный процесс» [357]. В 2021 г. Руководящий комитет Всемирного дня почки обозначил полноценное «вовлечение в жизненный процесс» ключевым направлением для пациентов с ХБП, исходя из приоритетов и ценностей пациентов и их семей на полноценную жизнь [199]. Для того, чтобы в полной мере учесть интересы пациента, необходима комплексная оценка коморбидности, социального, функционального, когнитивного и психологического статусов, адаптивных возможностей пациента. Несмотря на большое количество исследований, посвященных ХБП, качеству жизни и личностным приоритетам с позиций пациентоориентированного подхода уделяется недостаточно внимания [330].

Степень разработанности темы исследования

Сердечно-сосудистая патология является ведущей причиной смертности населения [64; 328]. При этом, на заседании Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними обозначено, что ХБП – это значимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смерти [333]. Учитывая экономическое бремя ХБП, крайне важными становятся своевременная профилактика и диагностика ХБП в группах риска, прежде всего, у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом (СД) [89, 340].

Возраст, пол, стадия ХБП и наличие протеинурии являются важными прогностическими факторами ХБП [45, 325]. При оценке прогноза обращает внимание, что относительный риск смерти при наличии ХБП больше в молодом возрасте, чем у пожилых пациентов, когда летальность от сердечно-сосудистой патологии зачастую

превышает риск смерти от терминальной почечной недостаточности [235], при этом, абсолютное число умерших в пожилом возрасте, безусловно, больше [95, 169]. Требуется изучения вклад возрастных и обусловленных патологией изменений функции почек в условиях высокой коморбидности у пациентов старшей возрастной группы.

Роль биомаркеров в прогнозировании исходов ХБП у пациентов с сердечно-сосудистой патологией активно обсуждается, однако нет единого мнения о возможности их практического применения [107, 339]. Поиск новых прогностических алгоритмов, основанных на использовании биомаркеров, связанных с гипоксией и системным воспалением, а не только с миокардиальной и почечной дисфункцией, представляется перспективным направлением [31].

Информированность пациентов о наличии ХБП, в том числе при сердечно-сосудистой патологии, крайне низкая и составляет менее 10% [139]. ХБП ухудшает качество жизни (КЖ) и социальное функционирование пациентов, что препятствует формированию удовлетворительной приверженности к терапии и снижает эффективность лечения [330]. Для пациентов с терминальной почечной недостаточностью, особенно для лиц старшей возрастной группы, крайне важен собственный выбор при решении вопроса о заместительной терапии, основанный на приоритетах КЖ, устранении симптомов с учетом коморбидности и права на «качественное дожитие» [198].

При этом, возможность реализации в реальной клинической практике пациентоориентированного подхода, учитывающего коморбидность, геронтологические синдромы, когнитивный и личностный статус, адаптивные возможности и ожидания пациентов пожилого и старческого возраста, в рамках кардиоренального континуума требует изучения.

Цель исследования

Определить клиническое и прогностическое значение хронической болезни почек в структуре коморбидности пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией с позиций пациентоориентированного подхода.

Задачи исследования

1. Изучить структуру коморбидности пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией, определить распространенность и клинические особенности ХБП.

2. Оценить возрастные изменения функции почек, определить вклад патологии почек в расчетную СКФ и разработать шкалу оценки прогноза у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП.

3. Изучить биомаркеры гипоксии (фактор, индуцируемый гипоксией 1α (HIF- 1α), эндогенный эритропоэтин (эЭПО)), воспаления (интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-18 (ИЛ-18)), миокардиальной и почечной дисфункции (N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), цистатин С), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), и определить их прогностическое значение у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП.

4. Оценить качество жизни, когнитивный статус, личностные особенности, адаптивные возможности пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией при наличии ХБП в структуре коморбидности для разработки пациентоориентированного подхода.

5. С позиций пациентоориентированного подхода проанализировать информированность о факторах риска и наличии ХБП; выявить факторы, определяющие приверженность к соблюдению рекомендаций по образу жизни и медикаментозному лечению пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП.

Научная новизна

В работе установлена высокая распространенность ХБП среди лиц пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией (63,9%), преимущественно 3а стадии, определены клинические особенности и прогностическое значение ХБП в структуре коморбидности у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией.

Определен вклад патологии почек в расчетную СКФ у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП и установлено его прогностическое значение (патент на изобретение № RU 2723748 C1) [56].

Полученные данные позволили модифицировать ИК Чарлсон путем уточнения роли ХБП в структуре коморбидности, что повышает точность прогнозирования годовой летальности пациентов (патент на изобретение № RU 2706975 C1) [75].

Разработана прогностическая шкала оценки смертности в течение года у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП, основанная на оценке альбуминурии/протеинурии, компонентов саркопенического ожирения и модифицированном ИК Чарлсон.

Проведена комплексная оценка биомаркеров гипоксии (HIF-1 α , эЭПО), воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18), миокардиальной и почечной дисфункции (NT-proBNP, цистатин С), VEGF у пациентов пожилого и

старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и ХБП.

Установлено прогностическое значение биомаркеров гипоксии (эЭПО, отношение эЭПО к HIF-1 α – индекс гипоксии), миокардиальной и почечной дисфункции (NT-proBNP и цистатин С), провоспалительного цитокина ИЛ-6 у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и ХБП. В ходе исследования разработан прогностический индекс гипоксии, рассчитанный как отношение эЭПО к HIF-1 α . Определена ведущая роль эЭПО у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН в оценке прогноза, несмотря на значимость общепринятого биомаркера миокардиального стресса (NT-proBNP).

С позиций пациентоориентированного подхода определены факторы, влияющие на приверженность к рекомендациям по модификации образа жизни и медикаментозной терапии пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП. Представлен комплексный анализ качества жизни с расчетом интегрального показателя качества жизни, оценкой старческой астении, когнитивного статуса, личностного профиля, социального функционирования. Определены адаптивные возможности и ожидания пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП.

Теоретическая и практическая значимость работы

Пациенты пожилого и старческого возраста с ХБП характеризуются высокой коморбидностью, которую целесообразно оценивать с использованием модифицированного ИК Чарлсон. Коморбидность определяет жалобы и клинические особенности пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП, в том числе более тяжелое течение ХСН.

При оценке годовой летальности у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП целесообразно использовать шкалу с оценкой наличия альбуминурии/протеинурии, саркопенического ожирения с индексом тощей массы тела (ТМТ) и модифицированного ИК Чарлсон. У пациентов с ХСН пожилого и старческого возраста при наличии эЭПО менее 16,19 мМЕ/мл неблагоприятным фактором, определяющим годовую летальность, является NT-proBNP более 232,5 пг/мл. Таким образом, эЭПО имеет независимую и более тесную связь со смертностью у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН, чем общепринятый NT-proBNP.

Определение вклада патологии в рСКФ, согласно разработанной в ходе исследования формуле, позволяет более точно оценить прогноз, чем рСКФ, у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией.

При оценке нутритивного статуса и метаболических нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП целесообразно определять состав тела, рассчитывать индексы тощей и жировой массы, учитывая неблагоприятное прогностическое значение ожирения, в том числе «саркопенического».

У пациентов пожилого и старческого возраста обращает внимание негативное влияние ХБП на качество жизни (как психологический, так и физический компоненты). Когнитивный дефицит, наличие тревоги и депрессии, преастении и старческой астении ухудшают качество жизни, приводят к дезадаптации и нарушению межличностных отношений пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП, что требует психотерапевтической поддержки.

Выявленная в ходе работы низкая информированность пациентов о наличии ХБП и высокая потребность в получении доступной информации о заболевании, определяют необходимость разработки образовательных программ. Несмотря на наблюдаемую в исследовании достаточную

информированность о здоровом образе жизни, отмечается неудовлетворительная приверженность к выполнению рекомендаций, что обуславливает создание мотивационных программ для пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП. Выявленная низкая приверженность к медикаментозной терапии, определяемая, в том числе коморбидностью и когнитивным дефицитом, должна учитываться при пациентоориентированном подходе для данной категории пациентов.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология диссертационного исследования основана на анализе научной литературы, посвященной изучению кардиоренальных взаимоотношений и пациентоориентированного подхода у пациентов пожилого и старческого возраста, особенностей эпидемиологии, диагностики, клинической картины, коморбидности, КЖ, личностного статуса и приверженности к терапии. Для выполнения исследования проведен анализ 758 пациентов с сердечно-сосудистой патологией пожилого и старческого возраста (ретроспективный этап – 286 пациентов и проспективный этап – 472 пациентов). В ходе работы было проведено общеклиническое, лабораторное, включая анализ биомаркеров, инструментальное исследование, согласно действующим рекомендациям профессиональных сообществ, анализ качества жизни, когнитивного и личностного статусов, приверженности к терапии с использованием валидных методик. Полученные результаты анализировались с помощью корректных статистических методов обработки данных.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией наблюдается высокая распространенность ХБП, в

большинстве случаев – 3а стадии, которая преимущественно диагностируется по изолированному снижению рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м². Высокая коморбидность наблюдается у 72,6% пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП и обуславливает жалобы и клиническое течение сердечно-сосудистой патологии. У пациентов пожилого и старческого возраста для оценки коморбидности целесообразно использовать ИК Чарлсон, модифицированный по параметру «умеренная, тяжелая болезнь почек» и позволяющий, в сравнении с оригинальным индексом, лучше прогнозировать годовую летальность.

2. Вклад патологии почек в рСКФ (разница между реальной расчетной и прогнозируемой – обусловленной возрастными изменениями – СКФ) позволяет точнее прогнозировать годовую летальность по сравнению с рСКФ у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией. Использование шкалы, включающей альбуминурию/протеинурию, индекс тощей массы тела и модифицированный ИК Чарлсон, у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек позволяет определять годовой прогноз.

3. Биомаркеры гипоксии (эЭПО, отношение эЭПО и NfY-1 α – индекс гипоксии) миокардиальной и почечной дисфункции (NT-proBNP и цистатин С) и провоспалительный биомаркер (ИЛ-6) ассоциированы с наличием ХБП и неблагоприятным годовым прогнозом. Основным независимым фактором, влияющим на годовую летальность, является эЭПО, несмотря на значимость общепринятого NT-proBNP у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН.

4. Для пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией характерно снижение когнитивных функций, тревожно-депрессивное состояние, дезадаптация, наличие преаестении и

старческой астении, снижающие КЖ. ХБП приводит к выраженному депрессивно-ипохондрическому состоянию, повышению тревожности, низким показателям физического и психологического компонентов КЖ пациентов, что затрудняет пациентоориентированный подход. Пациенты пожилого и старческого возраста характеризуются низкой информированностью о факторах риска и наличии ХБП, неудовлетворительной приверженностью к немедикаментозной и медикаментозной терапии, обусловленной, в том числе личностными особенностями и коморбидностью, что необходимо учитывать с позиций пациентоориентированного подхода при лечении данной категории пациентов.

Степень достоверности и апробация диссертации

Достоверность диссертации подтверждается достаточным объемом выборки пациентов, адекватными современными общепринятыми методами исследования, использованием корректной статистической обработки. Результаты диссертационной работы были представлены в виде постерных и устных докладов на региональных, всероссийских и международных научных мероприятиях: X, XV Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2015; Москва, 2019); XIV Европейском конгрессе внутренней медицины (Москва, 2015); V, VIII Международном форуме терапевтов и кардиологов (Москва, 2016; Москва, 2019); XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2016); II Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов (Ульяновск, 2016); Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2016; Казань, 2020); IV, V Всероссийской конференции с элементами научной школы для молодежи «Соматическая патология и репродуктивное здоровье» (Ульяновск, 2015; Ульяновск, 2017); 52-й

Межрегиональной научно-практической конференции «Современные аспекты здравоохранения: достижения и перспективы» (Ульяновск, 2017); VII, VIII, IX Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2018, 2019, 2020); Европейском конгрессе кардиологов (Мюнхен, 2018), Европейском Конгрессе «Сердечная недостаточность» и Всемирном конгрессе по острой сердечной недостаточности (Вена, 2018; Афины, 2019; Барселона, 2020 – онлайн); V Областной научно-практической конференции «Здоровье пожилого человека» (Саратов, 2019); Конгрессе Европейской Ассоциации по профилактической медицине (Лиссабон, 2019); 56-м Конгрессе Европейской почечной ассоциации – Европейской ассоциации диализа и трансплантологии (Будапешт, 2019); 88-м, 89-м Конгрессе Европейского Общества по Атеросклерозу (Женева, 2020 – онлайн; Хельсинки, 2021 – онлайн); Международной научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2020 – онлайн); Всероссийском форуме молодых кардиологов Российского кардиологического общества (Рязань, 2016; Самара 2018; Астрахань, 2019; Самара, 2020; 2021 – онлайн); Межрегиональной научно-практической конференции «Гефтеровские чтения» (Нижний Новгород, 2020 – онлайн); Конгрессе Европейской Ассоциации по кардиоваскулярной визуализации (2020 – онлайн); 29-м, 30-м Европейском совещании по гипертонии и сердечно-сосудистой профилактике (Милан, 2019; Глазго, 2021 – онлайн); IV Всероссийской конференции молодых терапевтов (Санкт-Петербург, 2021); Международной научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2021– онлайн).

Результаты диссертационной работы были отмечены в финальных конкурсах молодых ученых на Российском Национальном конгрессе терапевтов в 2015 и 2019 гг., программы «Участник Молодежного

Научно-Инновационного Конкурса» (2015). Работа дважды получила поддержку Совета Грантов Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук в области знания «Медицина» (Свидетельство МК-1181.2017.7; Свидетельство МК-1812.2019.7).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска» (ГУЗ «ЦГКБ г. Ульяновска»), ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучалова» (ГУЗ «УОКЦСВМП»), ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», используются в учебном и лечебном процессах на клинических базах кафедры терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет».

Публикации по теме диссертации

Всего по теме диссертационной работы опубликовано 55 научных работ, включающих 19 статей, входящих в Перечень Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования РФ (из которых 10 цитируются в международных базах Web of Science (WoS), Scopus), 1 статья – WoS и Scopus, 3 патента на изобретение.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах исследования. Произведена разработка дизайна работы совместно с научным консультантом, доктором медицинских наук, профессором Шутовым Александром Михайловичем. Автором проанализирована научная литература, осуществлен набор и обследование, проспективное наблюдение пациентов, заполнение индивидуальных карт, обработка массива статистических данных. Проведен анализ результатов исследования с представлением на научных мероприятиях и публикациях, формированием выводов и практических рекомендаций.

Соответствие специальности

Настоящее диссертационное исследование соответствует научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 290 страницах машинописного текста, включает в себя: введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов собственных исследований), выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 81 таблицей и 73 рисунками, разработаны 5 формул. Список литературы включает 373 источника, из них 90 – отечественных, 283 – зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современное представление о хронической болезни почек

По данным отчета за 2019 г. Международного Общества Нефрологов (International Society of Nephrology), в мире 850 млн человек имеют патологию почек [187]. Согласно ежегодному отчету почечного фонда Соединенных Штатов Америки (США) (The United States Renal Data System – USRDS), распространенность ХБП среди взрослого населения составляет 14,9 % [193].

Современные медицинские концепции основываются на последовательности и взаимосвязи событий – кардиоренальный континуум [67], кардиоренальный синдром [294]. В нефрологии в рамках континуума выделяют острое повреждение почек (ОПП), острую болезнь почек (ОБП) и хроническую болезнь почек (ХБП) [90]. Концепция «хронической болезни почек» предложена Национальным Почечным Фондом США (National Kidney Foundation – NKF) в 2002 году. Пересмотр терминологии был обусловлен необходимостью унифицировать степень поражения почек и разработать единые алгоритмы диагностики, лечения и профилактики. Концепция получила признание в Европе в 2003 году, а затем, в 2007 году в Москве пленумом Правления Научного Общества Нефрологов России (НОНР) было принято решение о разработке Национальных Рекомендаций «Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению» (Рабочая группа членов Правления НОНР) [68].

Согласно последней версии Клинических рекомендаций Ассоциации нефрологов (2019), «хроническая болезнь почек (ХБП) – это «персистирующее в течение трех месяцев или более поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической

основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к его дисфункции» [6]. Согласительный документ североамериканских и европейских нефрологов (Improving Global Outcomes consensus conference) рекомендует избегать использования термина «хроническая болезнь почек» как синонима расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин/1,73 м², объясняя тем, что ХБП включает маркеры поражения почек или рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в течение более трех месяцев, поэтому определение рСКФ без оценки маркеров поражения почек недостаточно для статуса ХБП при рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м² [224].

Согласно последней версии Клинических рекомендаций Ассоциации нефрологов (2019), диагностика ХБП основывается на:

- 1) выявлении любых клинических признаков повреждения почек, персистирующих не менее 3 месяцев;
- 2) снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м², сохраняющейся в течение трех и более месяцев, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек;
- 3) наличии признаков необратимых структурных изменений органа, выявленных однократно при прижизненном морфологическом исследовании органа или при его визуализации [6].

Согласительный документ европейских и североамериканских нефрологов рекомендует указывать «измеренная» или «расчетная» СКФ с уточнением эндогенных маркеров или формулы; при описании альбуминурии или протеинурии, рекомендовано избегать терминов «микроальбуминурия» и «макроальбуминурия/клиническая протеинурия», а использовать характеристики «умеренно повышенная» или «значительно повышенная» [224].

ХБП не является только наднозологическим понятием, существует общность механизмов патогенеза независимо от этиологической причины [6, 222]. При изучении факторов риска обращает внимание совпадение сердечно-сосудистых и факторов риска прогрессирования ХБП. Прежде

всего, речь идет об артериальной гипертензии (АГ), сахарном диабете (СД), возрасте, мужском поле, дислипидемии, ожирении, метаболическом синдроме и табакокурении [45]. При ХБП особое значение приобретают также такие факторы как анемия, хроническое воспаление, гипергомоцистеинемия, увеличение активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), оксидативный стресс, гиперурикемия, прием нефротоксичных препаратов, низкий вес при рождении, социально-экономический статус, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). [100, 116, 201, 346].

Анемия при ХБП является независимым предиктором смертности, приводит к снижению качества жизни и повторным госпитализациям [212, 240]. Гипоксии в настоящее время уделяется особое внимание, учитывая двустороннюю связь «гипоксия – ХБП» (наличие гипоксии усугубляет почечную функцию, и наоборот, гипоксия – фактор риска ХБП). При ХБП ответ почки на гипоксию неадекватный, кроме того, выявляется неоднородность оксигенации почек [181]. Определение гипоксии является потенциальным прогностическим маркером прогрессирования ХБП [20, 21, 318]. СОАС и хроническая обструктивная болезнь легких были определены как факторы риска ХБП в результате хронической гипоксии, как основного механизма, приводящего к снижению функции почек [119, 170].

Клеточная реакция на гипоксию контролируется ключевым фактором транскрипции, известным как фактор, индуцируемый гипоксией [HIF] [304]. HIF состоит из двух субъединиц: HIF- α – чувствительная к кислороду и HIF- β – нечувствительная к кислороду. HIF- α имеет три изоформы: HIF-1 α , HIF-2 α и HIF-3 α . HIF-1 α преимущественно экспрессируется в тубулярных клетках почек, HIF-2 α – накапливается в интерстициальных и эндотелиальных клетках, HIF-3 α – требует дальнейшего изучения [136, 295]. Запуская каскад биохимических реакций, HIF регулируют активацию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), эритропоэтина, глюкозного транспортера типа 1 и гемоксигеназы 1, которые защищают клетку от гипоксии, способствуя

неоваскуляризации, эритропоэзу, гликолизу и уменьшению окислительного стресса [181]. При прогрессировании ХБП и наличии анемии усугубляется гипоксия, что приводит к увеличению потребности в кислороде в почечных канальцах, доказанной экспериментально при моделировании уменьшенной почечной массы [257], гипертонической модели [91] и модели сахарного диабета [210]. Коррекция гипоксии в эксперименте возможна при блокаде РААС или активации HIF [131].

В настоящее время в онкологии и нефрологии рассматривается перспективная разработка методов лечения с активацией HIF как ключевого звена в регуляции гипоксии [103, 283]. Синтезированные ингибиторы пролилгидроксилазы (HIF-PHI), которые подавляют гидроксилирование HIF- α , в настоящее время проходят клинические испытания в качестве препаратов для лечения анемии при ХБП, ввиду контроля HIF- α выработки эндогенного эритропоэтина (эЭПО) и координации эритропоэза [237, 241].

Эритропоэтин (ЭПО) ведет к мобилизации эндотелиальных прогениторных клеток и влияет на ангиогенез и васкуляризацию [337]. При дефиците эритропоэтина назначение эритропоэз-стимулирующих препаратов при хроническом кардиоренальном синдроме (КРС) ассоциировано с уменьшением гипертрофии левого желудочка и снижением концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP) [273].

Коррекция анемии при ХБП имеет ряд проблем, в том числе увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, связанное с высоким уровнем ЭПО в плазме, резистентность к ЭПО, вызванная воспалением, артериальная гипертония, необходимость частого внутривенного введения железа из-за высокой распространенности абсолютного и функционального дефицита железа у пациентов с ХБП [239, 342]. Эти данные обуславливают потенциальную пользу терапии HIF-PHI, так как целевые показатели гемоглобина могут быть достигнуты при более низких уровнях эЭПО по сравнению с использованием препаратов эритропоэтина. Результаты исследований показали, что уровни эЭПО в

плазме крови были примерно в 5 – 17 раз ниже у пациентов с ХБП при использовании HIF-PHI терапии по сравнению с пациентами, которым вводился рекомбинантный эритропоэтин [182, 283]. HIF-PHI-терапия потенциально может улучшить сердечно-сосудистые исходы при ХБП, однако, требуются дальнейшие исследования, в том числе по изучению безопасности [298].

Другим важным моментом изучения HIF при ХБП является регуляция как врожденного, так и гуморального иммунитета, и подавление воспаления, как одного из факторов риска развития ХБП [122, 326]. Наблюдается обратная связь между функцией почек и воспалением и прямая – с наличием альбуминурии/протеинурии [164]. Наличие воспаления приводит к прогрессированию ХБП и развитию сердечно-сосудистых осложнений, инсулинорезистентности, анемии, белково-энергетической недостаточности и нарушению костно-минерального обмена [134]. Хроническое воспаление отчасти объясняет атеросклеротические процессы при ХБП [289]. Воспаление является важным прогностический фактором при развитии анемии у пациентов с ХБП, обуславливая дефицит железа и эритропоэтина, при участии интерлейкина-6 [142, 287].

Различные цитокины, хемокины и факторы роста совокупно приводят к накоплению внеклеточного матрикса, развитию гломерулосклероза или интерстициального фиброза [184, 285, 288]. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) – плеiotропный цитокин, который не только регулирует иммунный и воспалительный ответы, но влияет на кроветворение и метаболизм. ИЛ-6 также взаимодействует с различными клетками почечной ткани, включая подоциты, мезангиальные клетки, эндотелиальные и эпителиальные клетки канальцев, участвуя в патогенезе как аутоиммунных заболеваний почек, так в развитии ОПП и прогрессировании ХБП [137, 183]. При ХБП наблюдается повышенный уровень ИЛ-6 в плазме крови, что обусловлено повышенной выработкой в связи с наличием оксидативного стресса, хронического воспаления и задержкой жидкости, а также сниженным клиренсом из-за

нарушенной почечной функции [203]. Высокий уровень ИЛ-6 при наличии терминальной ХБП также обусловлен стимуляцией воспалительной реакции при проведении заместительной терапии [112]. Негативное влияние ИЛ-6 на течение ХБП связано как с усугублением повреждения почечной ткани, так и сердечно-сосудистыми осложнениями, прежде всего, развитием эндотелиальной дисфункции и атеросклеротических процессов [183, 200, 319]. Повышенный уровень ИЛ-6, наряду с фактором некроза опухоли- α (ФНО- α), ассоциирован с резистентностью к эритропоэтину [161]. Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений при ХБП также связан с кальцификацией сосудов при хроническом воспалении [175]. Повышенный уровень ИЛ-6 у пациентов, находящихся на гемодиализе, коррелируют с кальцификацией интимы и меди аорты и является предиктором сердечно-сосудистой смерти [218, 276].

По данным литературы, сывороточные уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18 значительно увеличены у пациентов с ХБП по сравнению со здоровой популяцией [254, 366]. Причем, наблюдается связь между ИЛ-18 и СКФ, что предполагает зависимость ИЛ-18 от почечного клиренса [366]. Напротив, снижение ИЛ-10, регуляторного цитокина, ограничивающего воспалительные процессы, у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, ассоциировано с негативным сердечно-сосудистым прогнозом [159].

N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа [NT-proBNP] – маркер кардиальной и почечной дисфункции, концентрация которого зависит от многих факторов, в том числе и от гипоксии [21, 213, 300]. NT-proBNP повышается при ХБП, что объясняется как наличием миокардиального повреждения в рамках кардиоренального синдрома, так и метаболизмом пептида [167]. При острой декомпенсации сердечной недостаточности и ХБП уровень NT-proBNP имеет определенное прогностическое значение [274], однако, недостаточно ясны практические аспекты использования NT-proBNP при хроническом кардиоренальном

синдроме второго типа, особенно у пациентов, получающих лечение гемодиализом [65].

Необходимо учитывать, что сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смертности пациентов с ХБП [67, 327]. При наличии сердечно-сосудистой патологии ХБП выявляется в среднем у каждого четвертого пациента, а при наличии хронической сердечной недостаточности (ХСН) – у каждого третьего [66]. Наличие ХБП при ХСН рассматривается в рамках хронического КРС 2 типа, которому уделяется много внимания в настоящее время, учитывая широкую распространенность и негативное влияние на качество жизни и прогноз [21, 66, 180]. Причем, наличие ХБП у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса увеличивает риск смерти в 2,9 раза, при наличии сниженной фракцией выброса – в 3,8 раз [148].

Прогрессирование ХБП обуславливает экономическое бремя до 2 – 3% годовых затрат на здравоохранение стран с высоким доходом [340]. Кардиоренальные взаимоотношения усугубляют социально-экономическое бремя сердечно-сосудистой патологии, лидирующей в структуре смертности населения в мире. В Атласе Европейского общества кардиологов (ESC) делается акцент на преждевременную сердечно-сосудистую смертность в возрасте до 70 лет и более высокую распространенность ишемической болезни сердца и инсультов в странах со средним уровнем дохода по сравнению с высоким [328].

Определение протеинурии и СКФ по расчетным формулам с использованием креатинина является общедоступным скрининговым методом, особенно для стран с низким доходом [341]. Эффективность и рентабельность скрининга доказана на популяции высокого риска развития и прогрессирования ХБП (пациенты с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом, отягощенным анамнезом) [225]. В некоторых странах скрининг на наличие ХБП у пациентов высокого риска введен в программы здравоохранения. Например, в США действует программа (Advancing

American Kidney Health Initiative), нацеленная на уменьшение количества случаев терминальной почечной недостаточности на 25 % к 2030 году [334].

По мнению большинства мировых нефрологических сообществ, рутинный популяционный скрининг на наличие ХБП может привести к гипердиагностике и ухудшить качество жизни пациентов [145]. Отечественные эксперты рекомендуют проведение скрининга, направленного на выявление ХБП, у лиц с наличием хотя бы одного из факторов риска не реже 1 раза в год. В клинической практике проведение популяционного скрининга ХБП у лиц без факторов риска не рекомендуется (уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2) [6].

Выявление и оценка стадии ХБП у пациентов в группах риска относительно простое, включающее определение рСКФ и альбуминурии/протеинурии, позволяет улучшить прогноз и снизить смертность [12, 223].

Профилактика ХБП рассматривается как первичная (направленная на модификацию факторов риска), вторичная (при уже развившейся ХБП) и третичная (направленная на лечение осложнений) [222]. При первичной профилактике основная задача – коррекция модифицируемых факторов риска, прежде всего артериальной гипертензии и сахарного диабета. Вторичная профилактика направлена на замедление прогрессирования ХБП, предупреждение осложнений. Третичная профилактика ориентирована на лечение осложнений (в том числе анемии, нарушений минерально-костного обмена), замедлении развития терминальной почечной недостаточности у пациентов со СКФ менее 45 мл/мин/1,73м², начала диализной терапии [197].

Крайне важно проводить профилактику ОПП и ОБП у пациентов с риском развития и уже имеющейся ХБП, так как это может привести к более быстрому снижению функции почек [34, 291]. Возможность развития ХБП как одного из исходов ОПП активно обсуждается в научной литературе [109]. Необходимо учитывать, что даже если после ОПП функция почек

восстановилась, сохраняется отдаленный риск развития ХБП [299]. Кроме того, ХБП является фактором риска развития ОПП [189]. Информированность пациентов, которые перенесли ОПП о возможности развития у них ХБП, крайне низкая [307]. Проблема приобретает все большую актуальность, в связи с ростом числа ОПП в мире, особенно в странах с высоким доходом [90, 243]. Прогрессирование ХБП в свою очередь обуславливает экономическое бремя до 2 – 3% годовых затрат на здравоохранение стран с высоким доходом [340].

Учитывая распространенность, кардиоренальные взаимоотношения и социально-экономические последствия ХБП [89], всестороннее изучение данной проблемы остается приоритетным направлением мировой медицины.

1.2 Хроническая болезнь почек у пациентов пожилого и старческого возраста

Возраст является независимым немодифицируемым фактором риска развития и прогрессирования ХБП [141, 188]. Распространенность ХБП значительно выше у лиц старшей возрастной группы и составляет 36 – 41%, в возрасте старше 70 лет – до 47% [67, 315, 370]. Большинство пожилых людей с ХБП имеют 3 стадию с рСКФ 30 – 59 мл/мин/1,73м², у 70,5% – отсутствует альбуминурия/протеинурия [235].

В пожилом возрасте наблюдается снижение функциональных возможностей и резерва почек, однако, возраст не является главным фактором, определяющим развитие терминальной почечной недостаточности [140, 188]. Нарушение функции почек, сопровождающее старение, представляет собой серьезную проблему: у лиц старше 40 лет снижение СКФ составляет более 1 мл/мин /1,73 м² [140]. Возрастное снижение СКФ связано с ухудшением почечного кровотока, нарушением концентрирующей способности почек, гломерулосклерозом, склерозом сосудов, атрофией канальцев и уменьшением активности коркового слоя и размеров почек [308,

309]. Возрастные изменения функции канальцев приводят к нарушению реабсорбции натрия, что является фактором риска быстрого обезвоживания у пожилых; снижению выведения калия, обусловливающему, наряду с применением лекарственных препаратов, развитие гиперкалиемии; нарушению концентрационной способности почек, являющемуся причиной никтурии [176], атрофия и интерстициальный фиброз, кроме ассоциации с возрастом, обусловлены хроническим воспалением и сердечно-сосудистой патологией [372].

У пациентов пожилого и старческого возраста ХБП не всегда диагностируется своевременно и расценивается как возрастные изменения [128]. Некоторые эксперты предлагали ввести понятие «возрастное снижение функции почек», чтобы не усугублять бремя коморбидности у пожилых пациентов [160, 359]. Снижение СКФ и альбуминурия часто встречаются у пожилых людей, особенно при наличии сердечно-сосудистой патологии [315, 324]. Однако, несмотря на возрастные функциональные изменения, снижение СКФ не является обязательным у здоровой популяции [223].

У пациентов старшей возрастной группы снижении функции почек ассоциируется с почти двукратным увеличением распространенности артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности [233]. Важные аспекты, которые необходимо учитывать при ведении пожилых пациентов, помимо оценки рСКФ и уремии, коморбидность и геронтологический статус (старческая астения, когнитивные нарушения, способность к самообслуживанию) [208]. Необходимо учитывать неоднозначность возрастного фактора у пациентов пожилого и старческого возраста: у более молодых пациентов с рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² наблюдается более высокий риск развития терминальной почечной недостаточности; напротив, у 85-летних пациентов, независимо от значения рСКФ, риск смерти превышает смертность от терминальной ХБП [264]. Основной причиной смертности пациентов пожилого и старческого возраста на диализе является сердечно-сосудистая патология [169].

Обращает внимание, что диагностика ХБП у пожилых пациентов в основном происходит по изолированному снижению расчетной скорости клубочковой фильтрации. Использование расчетных формул для оценки СКФ у пациентов с ХБП пожилого возраста имеет ряд ограничений. Формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) не обладают достаточной точностью и недооценивают тяжесть ХБП в данной когорте пациентов, а оценка по клиренсу ^{51}Cr -ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) различается в зависимости от стадии ХБП до 30% [105, 110]. Использование формулы Кокрофта – Голта [121] также не является точной у пожилых пациентов, в первую очередь, за счет использования массы тела в расчете [110]: у лиц старшей возрастной группы снижается тощая масса тела, что обусловлено коморбидностью, старческой астенией и недостатком питания. При валидации расчетных формул доля пожилых пациентов старше 70 лет была недостаточной. Так, для формулы MDRD средний возраст популяции составлял $50,6 \pm 12,7$ года, формулы Кокрофта – Голта – доля пациентов старше 70 лет составила только 23%. [121, 221]. Также следует принимать во внимание большой процент пациентов с сахарным диабетом среди лиц пожилого и старческого возраста с ХБП, которые на начальных этапах диабетической нефропатии характеризуются гиперфильтрацией [251].

Пожилые пациенты со старческой астенией более подвержены риску снижения СКФ даже при нормальном уровне креатинина [156]. Цистатин С – пептид, использующийся как дополнение к креатинину, синтезируется с постоянной скоростью в организме и не зависит от мышечной массы или диеты [186]. Однако на концентрацию цистатина С влияют заболевания щитовидной железы и наличие воспаления [204, 266]. Исследования показали, что использование оценки СКФ по расчетной формуле с использованием цистатина С (СКД-EPI_{сус}) лучше прогнозирует риск смерти от всех причин, сердечно-сосудистую смертность и прогрессирование ХБП по сравнению с формулой на основе креатинина (СКД-EPI_{ср}) [277, 306].

Рекомендации Великобритании (NICE) в 2014 году предложили использовать СКД-EP_{Cr} для подтверждения диагноза ХБП в популяции с рСКФ 45 – 59 мл/ мин/1,73 м² при отсутствии других маркеров поражение почек [260]. В рекомендациях NICE СКД-EP_{Cr} рассматривается как дополнительная возможность, которая может снизить гипердиагностику ХБП на этапе первичной амбулаторно-поликлинической службы у людей с пограничными показателями, однако, требует дополнительных экономических затрат [146, 260]. Использование формулы, включающей как креатинин, так и цистатин С (СКД-EP_{Cr}-cys) улучшает точность оценки СКФ по сравнению с формулами, использующими креатинин или цистатин С по отдельности [186].

Учитывая сложность и неоднозначность подхода к пациентам старшей возрастной группы при диагностике ХБП, Совместная инициатива Европейской Почечной Ассоциации – Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации (ERA-EDTA) и Европейского Союза Обществ Гериатрической Медицины (European Union Geriatric Medicine Society – EUGMS) выпустила Клинические рекомендации по лечению пожилых пациентов с хронической болезнью почек стадии 3б и выше [143]. Согласно данным рекомендациям, возможно использование формулы СКД-EP_{Cr}-cys как наиболее приемлемой альтернативы прямому измерению почечной функции у пожилых пациентов (2С – слабая рекомендация с низким уровнем доказательности) [143].

Распространенность альбуминурии во взрослой популяции по различным данным составляет 5 – 8 %, до 13% – у лиц старшей возрастной группы [152, 177]. Следует отметить, что наличие альбуминурии/протеинурии у пациентов пожилого и старческого возраста ассоциируется с высоким риском прогрессирования ХБП и летальности [174, 177]. Смертность в популяции повышается при наличие повышенной альбуминурии/протенурии также при рСКФ более 60 мл/мин/1,73м² [327]. При наличии артериальной гипертензии и сахарного диабета распространенность альбуминурии возрастает [67]. Использование

отношения альбумина к креатинину мочи > 30 мг/ммоль (нормальный или незначительно повышенный показатель) для определения ХБП у пожилых, вызывает сомнения, учитывая, что повышение может быть обусловлено сердечно-сосудистой патологией и эндотелиальной дисфункцией, а не истинным поражением почек [253].

Для прогнозирования риска прогрессирования ХБП у пожилых пациентов с далеко зашедшими стадиями рекомендуется шкала Kidney Failure Risk Equation с четырьмя переменными, для прогнозирования рисков летальности – шкала Банзая (Bansal) [102, 324]. Пациентов со старческой астенией следует относить к категории высокого риска летальности. У пожилых пациентов с терминальной почечной недостаточностью предлагается шкала REIN для предсказания краткосрочного / 6-месячного риска смерти [124].

Учитывая распространенность, сохраняющиеся вопросы диагностики и прогноза, ХБП у пациентов пожилого и старческого возраста требует дальнейшего всестороннего изучения с учетом кардиоренального континуума.

1.3 Коморбидность пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек

Учитывая отсутствие единого мнения в терминологии и классификации коморбидности, в нашем исследовании под коморбидностью понималось сочетание у одного пациента двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них [16, 17, 52, 53].

По мере старения населения распространенность коморбидности увеличивается [52, 53]. Пожилые пациенты с ХБП имеют высокую коморбидность, и, как следствие, полипрагмазию, ухудшающую прогноз [30,

152]. Учитывая отсутствие «золотого стандарта» для диагностики коморбидности, индекс коморбидности Чарлсон, как универсальный, может быть использован также для пациентов с ХБП [53, 284].

Пациентам с ХБП свойственна высокая коморбидность. По данным литературы, 40% пациентов с ХБП имеют ишемическую болезнь сердца и 25% – сахарный диабет [235]. По данным исследований, проведенных в нашей клинике, ХБП является ведущей в структуре коморбидности пациентов с хронической сердечной недостаточностью [66, 17, 18].

Коморбидность у пожилых пациентов усугубляет развитие геронтологических синдромов [355]. Старческая астения (СА, «хрупкость») – многомерное клиническое состояние, которое характеризуется чувствительностью к внешним травмирующим факторам, и обусловлено ограниченностью компенсаторных механизмов. Данное состояние динамично и потенциально обратимо, однако, значительно снижает качество жизни и ухудшает прогноз пациента [293]. Наличие СА приводит к функциональным расстройствам и саркопении; что обуславливает более высокий риск падений, необходимость постороннего ухода и госпитализаций. Распространенность преастении среди пациентов 65 лет и старше составляет 41,6%, СА – 10,7%, чаще диагностируется у женщин [123]. По данным отечественных исследований распространенность преастении составляет от 24,7 до 65,5%, СА – от 21,1 до 43,9% [165]. Распространенность СА увеличивается с возрастом [281].

При ХБП пациенты характеризуются наличием анемии, хронического воспаления и оксидативного стресса в сочетании с белково-энергетической недостаточностью (диеты с ограничением белка), что способствует более высокой распространенности СА, чем в популяции в целом [281, 284]. Последние рекомендации кардиологов, нефрологов и геронтологов рекомендуют включать скрининг СА у пациентов пожилого и старческого возраста. Для скрининга СА используются различные подходы, в том числе с оценкой индекса хрупкости, позволяющего стратифицировать риск [97, 153,

292]. В нашей стране для скрининга СА Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров» предлагает опросник «Возраст не помеха» для пациентов 60 лет и старше [77].

Обращает внимание, что рабочая группа Европейской наилучшей клинической практики (European Renal Best Practice – ERBP) для выявления пациентов со сниженным функциональным статусом рекомендует использовать простые шкалы, самостоятельно заполняемые опросники и тесты, учитывая их достаточную диагностическую ценность и сопоставимость со сложными методиками (1С – сильная рекомендация с низкой доказательностью) [173, 272]. Оценка СА позволяет получить информацию о функциональных резервах организма, оценить «биологический возраст», разработать адекватные индивидуальные терапевтические цели с ориентацией на пациента [97].

Функциональный статус пожилого пациента признается важным прогностическим маркером при ХБП [104]. Функциональные нарушения или неспособность полноценной повседневной деятельности и социального функционирования часто встречаются у пациентов с ХБП до диализа и уже получающих заместительную терапию [Kurella Tamura M, с соавт., 2009]. Причем, начало диализа ассоциируется со значительным снижением функционирования и повышенной годовой летальностью, особенно у пациентов старше 80 лет [190, 322]. Более того, данные наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что своевременная коррекция составляющих синдрома старческой астении может предотвратить функциональные нарушения у пациентов с ХБП [173].

Учитывая высокую распространенность, отсутствие единого стандарта в оценке коморбидности у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП и сердечно-сосудистой патологией, изучение клинических проявлений и подходов к ведению данной категории пациентов является необходимым для клинической практики.

1.4 Качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек

С позиций пациентоориентированного подхода, качество жизни – неотъемлемая цель и идентификатор эффективности лечения. Хроническая болезнь почек ухудшает качество жизни и социальное функционирование пациентов, что препятствует формированию удовлетворительной приверженности к терапии [330]. При этом, пациентоориентированный подход в медицине является основополагающим принципом как отечественного, так и мирового здравоохранения [2]. Международная инициатива «SONG», включающая более 9000 пациентов, членов семей и медицинских работников из более, чем 70 стран, изучала приоритетные цели для пациентов и медицинского персонала нефрологического профиля. Обращают внимание разные задачи, которые ставят перед собой пациенты и врачи: для врачей приоритетным является прогноз и продолжительность жизни пациентов, для пациентов – возможность полноценной жизни и исполнения социальных ролей [113]. Для пациентов с ХБП крайне важно сохранять полноценную жизнедеятельность, включающую образование, работу, семью, возможность занятий спортом и путешествий, участие в общественной жизни на всех этапах заболевания [199].

Исходя из выбора пациентов и их семей, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила цель ведения пациентов с ХБП как «вовлечение в жизненный процесс» («involvement in a life situation») [357]. Полноценное «вовлечение в жизненный процесс» является ключевым направлением в уходе за пациентами с ХБП. Причем, Руководящий комитет Всемирного дня почки предлагает ввести данный показатель для оценки качества медицинской помощи [199]. Расширение прав и возможностей пациентов в определении тактики лечения рассматривается ВОЗ как «процесс, посредством которого люди получают больший контроль над решениями или действиями, влияющими на их здоровье» [356]. Руководящий

комитет Всемирного дня почки разработал пациентоориентированный подход, основанный на индивидуальных «сильных сторонах» каждого пациента. Таким образом, осуществляется переход от проблемной модели «патологии» к концепции, основанной на возможностях пациента преодолевать трудности, формировать систему ценностей в сотрудничестве с окружением и медицинским персоналом [185].

Несмотря на многообразие методик для определения качества жизни, у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП возможно использование опросника SF-36 (36-Item Short Form Survey), продемонстрировавшего ассоциацию как физического, так и психологического компонентов здоровья со смертностью [214, 270].

Для пациентов с терминальной почечной недостаточностью, особенно для лиц пожилого и старческого возраста, крайне важен собственный выбор при решении вопроса о начале заместительной терапии, основанный на улучшении качества жизни, устранении симптомов с учетом коморбидности и права на «качественное дожитие» [198]. Рекомендовано избегать термина «терминальная стадия» почечной недостаточности, так как это определение некорректно по отношению к пациенту [224].

Повышение информированности пациента о ХБП улучшает приверженность к терапии, помогает полноценно принимать участие в совместных решениях в выборе тактики лечения, и тем самым, улучшает прогноз пациента [256]. Стратегия «Здоровье почек для всех и везде» («Kidney Health for Everyone, Everywhere») включает в себя популяционные программы по модификации факторов риска развития и прогрессирования ХБП, национальные проекты, нацеленные на повышение информированности населения о нефрологической патологии, а также поддержку ВОЗ в обеспечении доступности способов профилактики и лечения пациентов с ХБП [225]. В ряде городов России регулярно проводятся профилактические акции, приуроченные ко Всемирному Дню Почки с проведением «Нефромарафона», чтением лекций на тему «Здоровые почки у

всех и везде» нацеленные на повышение информированности населения о нефрологической патологии [57].

Качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП является основополагающим для формирования пациентоориентированного подхода и требует дальнейшего изучения.

1.5 Приверженность к лечению пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек

Приверженность к терапии трактуется ВОЗ как степень, в которой поведение пациента (в отношении приема лекарственных препаратов, соблюдения диеты, изменения образа жизни) соответствует медицинским рекомендациям [358].

Для пациентов с ХБП здоровое питание включает в себя ограничение соли, белка животного происхождения и достаточное употребление овощей и фруктов, причем, именно ограничению белка отводится ведущая роль в предотвращении прогрессирования ХБП [196]. Здоровый образ жизни включает в себя отказ от курения, ограничение алкоголя, достаточную физическую активность и контроль веса, учитывая, что ожирение является фактором риска ХБП [211]. Для 1–3 стадий ХБП наиболее важными являются контроль артериального давления с использованием ингибиторов РААС, в том числе в сочетании с низкобелковой диетой (целевое потребление белка 0,6–0,8 г/кг) [209].

По данным литературы, более половины пациентов с хронической патологией недостаточно привержены к долгосрочной терапии [303]. Неудовлетворительная приверженность, как к медикаментозному, так и немедикаментозному лечению – основная причина резистентной артериальной гипертензии, и личностные особенности пациентов выступают как одни из основных факторов, определяющих выполнение рекомендаций (до 69%) [135].

Нет золотого стандарта в оценке приверженности к терапии [39]. Существуют так называемые инвазивные и неинвазивные методы оценки приверженности к лечению. К инвазивным относят прямой контроль за терапией, исследование концентрации препаратов в крови или моче, исследование метаболитов в биологических жидкостях, хромато-масс-спектрометрический анализ. Неинвазивный контроль включают полуструктурированное интервью, дневник пациента, опросники для оценки приверженности к терапии, анализ рецептов, счет таблеток, электронный мониторинг [369]. Инвазивные методы более точные, но дорогостоящие и требующие подписания информированного согласия, что может привести к выполнению пациентами рекомендаций только за несколько дней до начала исследования приверженности к терапии [286].

Согласно ВОЗ, выделяют пять основных групп факторов, определяющих приверженность к лечению: факторы, связанные с проводимой терапией; факторы, связанные с медицинским персоналом и системой здравоохранения; факторы, связанные с внешней средой; факторы, связанные с пациентом; факторы, связанные с заболеванием [17, 48, 157].

Приверженность к медикаментозному лечению определяется тремя компонентами: начало терапии (прием первой дозы), ежедневное выполнение и прекращение лечения [348]. Пациенты зачастую непреднамеренно нарушают режим приема препаратов в результате забывчивости, невнимательности, наличия когнитивных нарушений. Однако несоблюдение режима может иметь сознательный характер, например, при хорошем самочувствии [111, 297]. Преднамеренное нарушение режима особенно характерно для пациентов пожилого и старческого возраста [249]. Однако, по данным некоторых исследований, до половины случаев несоблюдения рекомендаций по медикаментозному лечению у пациентов старшей возрастной группы делается осознанно [363]. Учитывая факт преднамеренного нарушения режима лечения, крайне важно оценивать

мотивацию и личностные особенности пациентов для формирования удовлетворительной приверженности к лечению.

Тревожно-депрессивные расстройства широко распространены у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Депрессия существенно ухудшает качество жизни и прогноз пациентов и, как правило, более выражена у женщин [50, 296]. Наличие тревоги и/или депрессии связано, в большей степени, с преднамеренным нарушением режима приема препаратов, в том числе у пациентов старшей возрастной группы [320].

Влияние коморбидности на приверженность к лечению у пожилых пациентов неоднозначно: некоторые исследователи говорят о большей дисциплинированности пациентов при наличии коморбидности [302]. В свою очередь, наличие высокой коморбидности у пациентов пожилого и старческого возраста обуславливает невозможность полного выполнения клинических рекомендаций, большинство которых основаны на исследованиях, в которых данная группа пациентов исключалась [125]. Наличие ХБП не влияет на приверженность к лечению, за исключением приема ингибиторов РААС, который независимо ассоциирован с тяжестью ХБП [178].

Недостаточно исследований, продемонстрировавших положительное влияние вмешательств на преднамеренное несоблюдение медикаментозного лечения у пожилых пациентов, особенно в реальной клинической практике [262]. В научной литературе делаются акценты на сочетание осознанного и неосознанного нарушения режима терапии, особенно у «хрупких» пациентов, взаимосвязи между наличием симптомов и пропусками приема препаратов, причине назначений (острая или хроническая ситуация), мотивации пациента, взаимоотношений диады «врач – пациент» [249].

Влияние пола и возраста на формирование удовлетворительной приверженности к терапии различны. По одним данным, женщины и пожилые пациенты более аккуратно выполняют рекомендации [96], по другим – после 65 лет приверженность к лечению снижается [215].

Для пациентов старшей возрастной группы есть определенные особенности при формировании приверженности к терапии [363, 364]. Прежде всего, у пациентов пожилого и старческого возраста необходима комплексная гериатрическая оценка, включающая как физические (физическое функционирование, избыточная масса тела и ожирение, нарушение слуха, снижение способности к самообслуживанию), так и психические факторы (депрессия, когнитивные нарушения, тревожность, нарушение качества сна, ответственность) [363].

Режим терапии также оказывает влияние на пациентов старшей возрастной группы, в том числе полипрагмазия [10].

Вопрос принятия болезни многоступенчатый. Особенно это касается пациентов пожилого и старческого возраста с прогрессирующей и терминальной почечной недостаточностью. При постановке и верификации диагноза «хроническая болезнь почек» пациентами идет процесс осознания, принятия или отрицания заболевания. Во время лечения пациенты не уверены, как будет прогрессировать их болезнь, они не готовы реорганизовывать свое пространство. В свою очередь, нефрологи стараются объяснить необратимость и сложность ХБП, понимая, что прогрессирование неизбежно, и лечение не позволяет полностью контролировать процесс. Крайне мало внимания уделяется обсуждению прогноза, как пациентами пожилого и старческого возраста, так и врачами, учитывая, что для данной категории пациентов важен текущий клинический статус [301].

При работе с пациентами пожилого и старческого возраста с ХБП предлагается использовать открытые вопросы, активное слушание, учитывать эмоциональные проблемы пациента, предоставлять доступную информацию о заболевании, определять ценности и предпочтения пациентов и обсуждать прогноз с подготовкой пациента к неудачному исходу. Для пациентов пожилого и старческого возраста крайне важна поддержка и вовлечение в лечебный процесс семьи или ухаживающих для формирования долгосрочной приверженности к терапии [364].

Формирование приверженности к терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП является сложным и многофакторным процессом, требующим всестороннего изучения и пациентоориентированного подхода.

Резюме

В настоящее время проблема хронической болезни почек у пациентов пожилого и старческого возраста широко обсуждается как отечественными, так и зарубежными экспертами. Вопросы распространенности и структуры ХБП в популяции старшей возрастной группы с сердечно-сосудистой патологией остаются открытыми. Также не решена проблема диагностики и скрининга пациентов пожилого возраста с ХБП, учитывая особенности, связанные как с геронтологическим, так и коморбидным статусом. Изучение прогностической роли биомаркеров при ХБП в когорте пациентов старшей возрастной группы является перспективным, обусловленным многофакторным патогенетическим влиянием гипоксии и воспаления. Результаты, полученные при изучении биомаркеров у пациентов при наличии ХБП противоречивы, кроме того, пациенты пожилого и старческого возраста с высокой коморбидностью зачастую исключаются из исследований.

Пациентоориентированный подход является ведущим при разработке стратегии ведения пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП, однако, не всегда возможным в реальной клинической практике. Недостаточно внимания уделяется личностным особенностям и приоритетам пациента, мотивации и формированию удовлетворительной приверженности к терапии. Комплексное изучение пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП с позиций пациентоориентированного подхода является обоснованным и своевременным.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и этапы исследования

Исследование выполнено на кафедре терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» в условиях реальной клинической практики на базах ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска» (ГУЗ «ЦГКБ г. Ульяновска») и ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучкалова» (ГУЗ «УОКЦСВМП») в период с 2014 по 2019 гг.

Проведено исследование 758 пациентов с сердечно-сосудистой патологией пожилого и старческого возраста (60 лет и старше). Критериями включения в исследование являлись: возраст 60 лет и старше, стабильная сердечно-сосудистая патология, наличие добровольного информированного согласия на исследование. Исследование включало следующие этапы:

Ретроспективный анализ медицинской документации методом сплошной выборки 286 пациентов со стабильной сердечно-сосудистой патологией, находящихся на лечении в отделении кардиологии ГУЗ «ЦГКБ г. Ульяновска» в возрасте 60 лет и старше. За больными проведено наблюдение со сроком 63 (55;78) месяца. В качестве первичной конечной точки оценивали общую смертность. Сердечно-сосудистая смертность отдельно не анализировалась в связи с отсутствием информации о причине смерти у части пациентов (не проводилось патологоанатомическое исследование). Дополнительно оценивались причина, количество и длительность госпитализаций, развитие сердечно-сосудистого события (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, острая декомпенсация сердечной недостаточности). Критериями исключения из исследования

являлись: возраст менее 60 лет, наличие терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии, острая сердечно-сосудистая патология (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, декомпенсация сердечной недостаточности)

Открытое проспективное когортное исследование методом сплошной выборки 472 пациентов со стабильной сердечно-сосудистой патологией наблюдающихся в ГУЗ «ЦГКБ г. Ульяновска», ГУЗ «УОКЦСВМП», с периодом наблюдения 12 месяцев. В качестве первичной конечной точки оценивали общую смертность. Сердечно-сосудистая смертность отдельно не анализировалась в связи с отсутствием информации о причине смерти у части пациентов (не проводилось патологоанатомическое исследование). Дополнительно оценивались причина, количество и длительность госпитализаций (информация уточнялась при повторном визите пациента, либо телефонном контакте с ним). Критериями исключения из исследования являлись: возраст менее 60 лет, острая сердечно-сосудистая патология (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, декомпенсация сердечной недостаточности в течение 6 месяцев до включения в исследование), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в течение 6 месяцев до включения в исследование; наличие терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии, клинически выраженной печеночной недостаточности, острые инфекционные заболевания и/или обострение хронических, психические расстройства, выраженные когнитивные расстройства, затрудняющие проведение исследования, отсутствие информированного добровольного согласия на исследование

Дизайн исследования представлен на Рисунке 2.1.

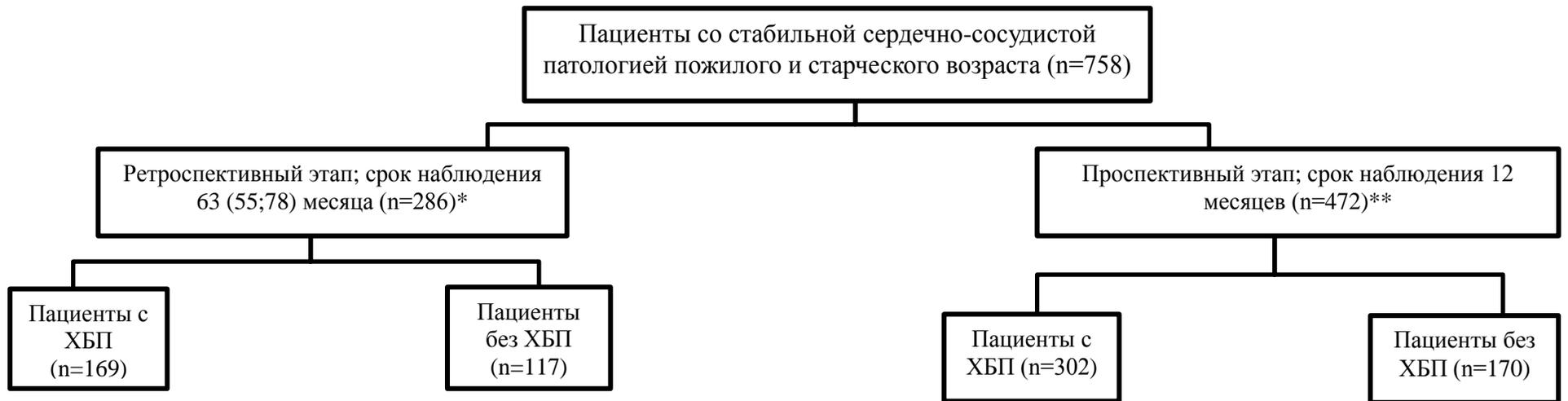


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Примечания

* Критерии исключения: возраст менее 60 лет, наличие терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии, острая сердечно-сосудистая патология (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, декомпенсация сердечной недостаточности)

** Критерии исключения: возраст менее 60 лет, острая сердечно-сосудистая патология (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, декомпенсация сердечной недостаточности в течение 6 месяцев до включения в исследование), острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до включения в исследование; наличие терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии, клинически выраженной печеночной недостаточности, острые инфекционные заболевания и/или обострение хронических, психические расстройства, выраженные когнитивные расстройства, затрудняющие проведение исследования, отсутствие информированного добровольного согласия на исследование

2.2 Характеристика пациентов, включенных в исследование

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования», Правилам надлежащей клинической практики (утв. приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики») [3], одобрено этическим комитетом Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», получено информированное согласие пациентов на исследование.

2.2.1 Клиническая характеристика пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией (ретроспективный этап)

Ретроспективно проведен анализ медицинской документации 286 пациентов с сердечно-сосудистой патологией (145 женщин и 141 мужчина, средний возраст $67,3 \pm 5,8$ лет), находящихся на лечении в отделении кардиологии ГУЗ «ЦГКБ г. Ульяновска» в возрасте 60 лет и старше при отсутствии критериев исключения.

Причины госпитализации представлены на Рисунке 2.2.

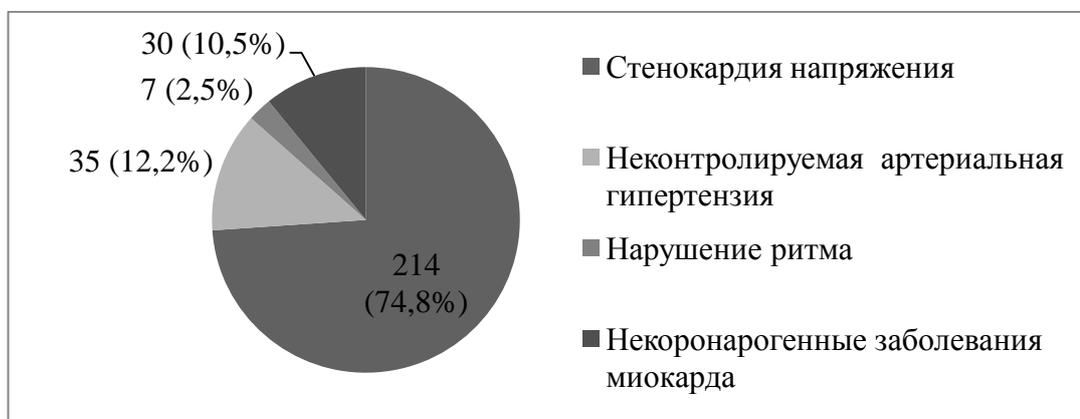


Рисунок 2.2 – Причины госпитализации пациентов пожилого и старческого возраста

Социально-демографические данные и клинико-anamнестическая характеристика пациентов представлены в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Клинико-anamнестическая характеристика исследуемых пациентов пожилого и старческого возраста

Параметры	n=286
Женщины, n (%)	145 (50,7)
Мужчины, n (%)	141 (49,3)
Возраст (M±SD, годы)	67,3±5,8
Работающие, n (%)	111(38,8)
САД при поступлении (M±SD, мм рт.ст.)	150,7±28,2
ДАД при поступлении (M±SD, мм рт.ст.)	90,2±12,6
ЧСС при поступлении (M±SD, уд. в мин)	80,1±15,1
ЧДД при поступлении (M±SD, в мин)	17,7±2,3
Индекс массы тела (Me (IQR),кг/м ²)	30,5 (25,3;33,5)
Длительность индексной госпитализации, (M±SD, дни)	13,4±2,6

Примечания. ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений

Большинство пациентов (221; 77,3%) – городские жители. Более половины пациентов пожилого и старческого возраста находились на инвалидности (157;54,9%).

Хроническая болезнь почек наблюдалась у 169 (59,1%) пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией. Чаще всего ХБП диагностирована по рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² – у 151 (89,3%) из 169 пациентов с ХБП, у 117 (69,2%) пациентов с ХБП – по изолированному снижению рСКФ. Альбуминурия/протеинурия наблюдалась у 54 (31,9%) пациентов, структурные изменения почек – у 41 (24,2%) пациента с ХБП (n=169). Таким образом, в структуре ХБП (n=169) 1 стадия выявлена у 1 (0,6%) пациента, 2 стадия ХБП – у 17 (10,1%), 3а стадия – у 106 (62,7%), 3б – у 38 (22,5%), 4 стадия – у 7 (4,1%) пациентов пожилого и старческого возраста (Рисунок 2.3).

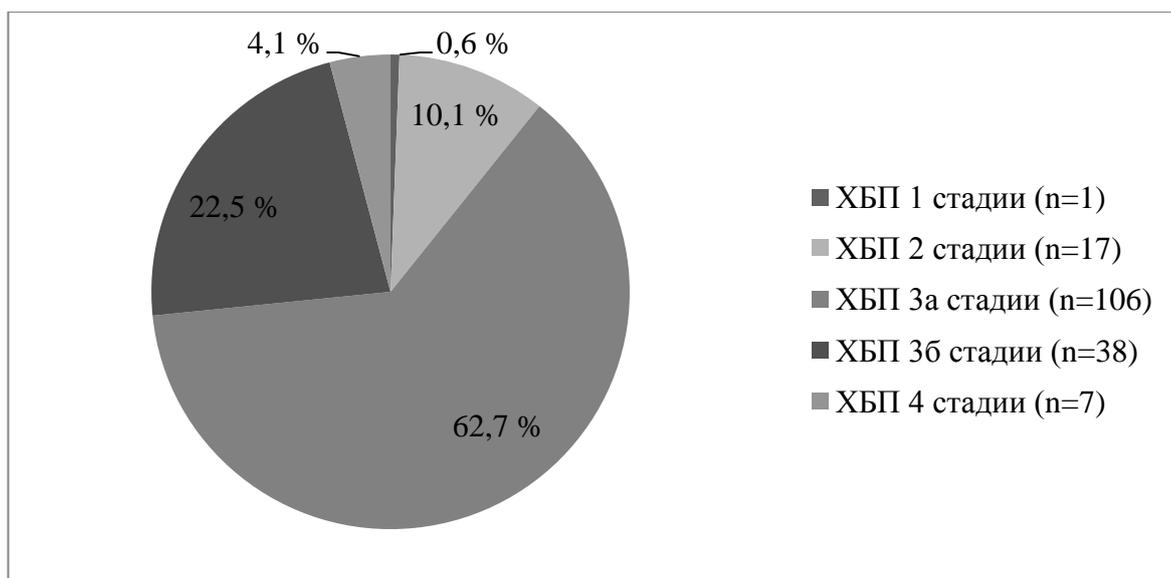


Рисунок 2.3 – Структура ХБП у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек

Анализ сопутствующей патологии пациентов представлен в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Структура коморбидности исследуемых пациентов пожилого и старческого возраста

Параметры	n=286
АГ, n (%)	286 (100)
ИБС, в том числе инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	280 (97,9) 83 (29)
Длительность ИБС (M±SD, годы)	7 (3;10)
ХСН, n (%) ФК ХСН, Me(IQR)	226(79) 3 (2;3)
Некоронарогенные заболевания сердца (кардиомиопатии, пороки сердца) , n (%)	30 (10,5)
ОНМК в анамнезе, n (%)	38 (13,3)
ФП, n (%)	70 (24,5)
Заболевания периферических артерий, n (%)	94 (32,9)
Анемия, n (%)	46 (16,1)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	47 (16,4)
Ожирение, n (%)	112 (39,2)
Хронические неспецифические заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма) , n (%)	28 (9,8)

Продолжение Таблицы 2.2

Параметры	n=286
Заболевания соединительной ткани, n (%)	14 (4,9)
Вирусный гепатит в анамнезе, n (%)	15 (5,2)
Язвенная болезнь, n (%)	11 (3,8)
Болезни желчного пузыря, поджелудочной железы, n (%)	39 (13,6)
Патология щитовидной железы, n (%)	36 (13,6)
Патология опорно-двигательной системы, n (%)	131 (45,8)
Первичные заболевания почек (хронические гломерулонефриты, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь), n (%)	41 (14,3)
Общее количество нозологий (Me (IQR), ед.)	6 (5;7)
Индекс коморбидности Чарлсон (Me (IQR), баллы)	6 (5;7)
Низкая коморбидность (ИК \leq 6 баллов), n (%)	122 (42,7)
Высокая коморбидность (ИК $>$ 6 баллов), n (%)	164 (57,3)

Примечания. АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИК – индекс коморбидности, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий, ФК – функциональный класс, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Более половины пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией характеризовались высокой коморбидностью (164;57,3%). В структуре сердечно-сосудистой коморбидности у пациентов пожилого и старческого возраста преобладала артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца. Обращает внимание, что 263 (91,9%) пациента пожилого и старческого возраста имели три и более сердечно-сосудистых патологии.

Общее количество медикаментозных препаратов составило 6 (5;8). Сумма баллов по шкале GerontoNet (The GerontoNet ADR Risk Score) составила 4 (3;4) балла, причем, у 65 (22,7%) пациентов пожилого и старческого возраста результат превышал 5 баллов (высокий риск осложнений лекарственной терапии).

Данные лабораторного исследования представлены в Таблице 2.3.

Таблица 2.3. Лабораторные показатели исследуемых пациентов пожилого и старческого возраста

Параметры	n=286
Гемоглобин (M±SD, г/л)	137,7±15,9
Эритроциты (Me (IQR), *10 ¹² /л)	4,5(4,2;4,8)
Лейкоциты (Me (IQR), *10 ⁹ /л)	5,5(4,5;6,9)
Нейтрофилы (Me (IQR), *10 ⁹ /л)	3,4(2,8;4,4)
Лимфоциты (Me (IQR), *10 ⁹ /л)	1,8 (1,4;2,2)
Моноциты (Me (IQR), *10 ⁹ /л)	0,3(0,2;0,4)
Эозинофилы (Me (IQR), *10 ⁹ /л)	0,08(0,03;0,15)
N/L ratio, Me (IQR)	1,9(1,5;2,6)
Ео/Leu ratio, Me (IQR)	0,01(0;0,02)
M/L ratio, Me (IQR)	0,14 (0,09;0,23)
M/Trug ratio, Me(IQR)	0,22 (0,11;0,23)
Тромбоциты (Me (IQR), *10 ⁹ /л)	214(172;226,6)
СОЭ (Me (IQR), мм/ч)	12(6;20)
Глюкоза крови (Me (IQR), ммоль/л)	5,9(4,6;5,2)
Общий белок (M±SD, г/л)	70,7±9,1
Общий холестерин (Me (IQR), ммоль/л)	5,2(4,5;5,9)
Триглицериды (Me (IQR), ммоль/л)	1,37(1;2,07)
Na (Me (IQR), ммоль/л)	136,3(122;143)
K (M±SD, ммоль/л)	4,7±0,7
Мочевина (Me (IQR), ммоль/л)	6,9(5,4;8,8)
Креатинин, (Me (IQR), мкмоль/л)	103,7(88;115)
рСКФ (Me (IQR), мл/мин/1,73м ²)	59(49;69)
Фибриноген, (Me (IQR), г/л)	4(3,5;4,5)
Альбуминурия/протеинурия, n (%)	54(18,8)

Примечания. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, N/L ratio – отношение нейтрофилов к лимфоцитам, Ео/Leu ratio – отношение эозинофилов к лейкоцитам, M/L ratio – отношение моноцитов к лимфоцитам, M/Trug ratio – отношение моноцитов к триглицеридам

Гиперхолестеринемия наблюдалась у 215 (75,2%) пациентов пожилого и старческого возраста, у каждого пятого – гипертриглицеридемия (52;18,2%). Калий сыворотки крови более 4,5 ммоль/л имели 129 (46,4%) пациентов пожилого и старческого возраста.

Эхокардиографические параметры сердца пациентов пожилого и старческого возраста описаны в Таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Структурно-функциональные параметры сердца исследуемых пациентов пожилого и старческого возраста

Параметры	n=286
Восходящий отдел аорты (M±SD, мм)	36,1±4,0
Диаметр левого предсердия (Me (IQR), мм)	44,0 (41,0;47,0)
Диаметр правого желудочка (M±SD, мм)	30,4±4,1
Фракция выброса левого желудочка (M±SD, %)	55,8±8,7
Конечный диастолический размер (M±SD, мм)	50,6±6,5
Толщина межжелудочковой перегородки (M±SD, мм)	14,8±2,3
Толщина задней стенки левого желудочка (M±SD, мм)	14,2±2,8
Индекс массы миокарда левого желудочка (Me (IQR), г/м ²)	135 (111,2;158,6)
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	239 (83,6)
Среднее давление в легочной артерии (Me (IQR), мм рт.ст.)	16 (12,5;23,1)
Легочная гипертензия, n (%)	72 (25,2)
Диастолическая дисфункция, n (%)	216 (75,5)
Митральная регургитация, n (%)	175 (61,2)
Аортальная регургитация, n (%)	112 (39,2)
Трикуспидальная регургитация, n (%)	136 (47,6)

У большинства пациентов пожилого и старческого возраста наблюдалась концентрическая гипертрофия левого желудочка (239;83,6%). Увеличение левого предсердия наблюдалось у 119 (41,6%) пациентов пожилого и старческого возраста. Легочная гипертензия наблюдалась у 72 (25,2%) пациентов. Сохраненную фракцию выброса левого желудочка имели 201 (70,3%) пациентов пожилого и старческого возраста.

2.2.2 Клиническая характеристика пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией (проспективный этап)

Обследовано 472 пациента пожилого и старческого возраста (241 женщина и 231 мужчина, средний возраст 69,6±7,3 лет), обратившихся за медицинской помощью в ГУЗ «ЦГКБ г. Ульяновска» и ГУЗ «УОКЦСВМП».

Социально-демографические характеристики пациентов представлены в Таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Социально-демографические характеристики пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией

Параметры	n=472
Женщины, n (%)	241(51)
Мужчины, n (%)	231(49)
Возраст (M±SD, годы)	69,6±7,3
Место жительства:	
-городские жители, n (%)	415(87,9)
-сельские жители, n (%)	57(12,1)
Курение, n (%)	55(11,7)
Наследственность по сердечно-сосудистой патологии, n (%)	205(43,4)

Большинство пациентов – городские жители (415; 87,9%). Половина пациентов находились на инвалидности (222; 47%). Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии наблюдалась у 205(43,4%) пациентов пожилого и старческого возраста.

ХБП наблюдалась у 302 (63,9%) пациентов пожилого и старческого возраста: 2 стадия – у 25 (8,3%), 3а стадии – у 185 (61,2%), 3б стадии – у 83 (27,5%), 4 стадии – у 9 (2,9%) пациентов пожилого и старческого возраста.

Проведен анализ коморбидной патологии пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией (Таблица 2.6).

Таблица 2.6 – Структура коморбидности пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией

Параметры	n=472
АГ, n (%)	452 (95,8)
Длительность АГ (Me (IQR), годы)	10 (6;15)

Продолжение Таблицы 2.6

Параметры	n=472
ХСН, n (%)	335 (70,1)
1 ФК, n (%)	16 (4,8)
2 ФК, n (%)	185 (55,2)
3 ФК, n (%)	134 (40)
Длительность ХСН (Me (IQR), годы)	5 (2;10)
ИБС, n (%)	349 (74)
в том числе инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	132 (27,9)
Длительность ИБС (Me (IQR), годы)	6 (1;12)
ЧКВ/АКШ в анамнезе, n (%)	54 (11,4)
ФП, (n%)	156 (33)
в том числе постоянная форма ФП, n (%)	81 (17,2)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	129 (27,3)
Заболевания периферических артерий, n (%)	70 (14,8)
ОНМК в анамнезе, n (%)	60 (12,7)
Некоронарогенные заболевания сердца (кардиомиопатии, пороки сердца), n (%)	48 (10,2)
Патология опорно-двигательной системы, n (%)	275 (58,2)
Ожирение, n (%)	200 (42,4)
Анемия, n (%)	92 (19,1)
Патология щитовидной железы, n (%)	73 (15,4)
Первичные заболевания почек (хронические гломерулонефриты, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь), n (%)	67 (14,2)
Хронические неспецифические заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), n (%)	47 (9,9)
Язвенная болезнь, n (%)	27 (5,7)
Заболевания соединительной ткани, n (%)	19 (4,0)
Вирусный гепатит в анамнезе, n (%)	11 (2,3)
Общее количество нозологий (Me (IQR), ед.)	6 (4;7)
Индекс коморбидности Чарлсон (Me (IQR), баллы)	6 (4;8)
Низкая коморбидность, n (%)	198 (42)
Высокая коморбидность, n (%)	274 (58)

Примечания. АГ – артериальная гипертензия, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИК – индекс коморбидности, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий, ФК – функциональный класс, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

В структуре сердечно-сосудистой коморбидности у пациентов пожилого и старческого возраста преобладали артериальная гипертензия,

хроническая сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца. Обращает внимание, что у 401 (85%) пациента пожилого и старческого возраста наблюдалось три и более сердечно-сосудистых патологии. Треть пациентов имели сахарный диабет второго типа и фибрилляцию предсердий, у каждого пятого – диагностирована анемия. Более половины пациентов имели высокую распространенность патологии опорно-двигательного аппарата (275; 58,2%). Высокая коморбидность (ИК Чарлсон более 6 баллов) наблюдалась у 274 (58,1%) пациентов пожилого и старческого возраста.

Клиническая характеристика и лабораторные показатели пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией представлены в Таблице 2.7.

Таблица 2.7 – Клиническая характеристика и лабораторные показатели пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией

Параметры	n=472
САД (M±SD, мм рт.ст.)	141,1±21,4
ДАД (M±SD, мм рт.ст.)	85,4±10,8
ЧСС (M±SD, уд. в мин.)	75,7±14,2
ЧДД (M±SD, в мин.)	18,1±1,6
ИМТ (Me (IQR), кг/м ²)	30,7 (26;33,2)
Тест 6-минутной ходьбы, (Me (IQR), м)	310 (290;387)
Гемоглобин (M±SD, г/л)	135,3±19,7
Эритроциты (Me (IQR), *10 ¹² /л)	4,5(4,1;4,9)
Лейкоциты (Me (IQR), *10 ⁹ /л)	6,8(5,5;8,5)
Нейтрофилы (Me (IQR), *10 ⁹ /л)	4,2(3,3;5,5)
Лимфоциты (Me (IQR), *10 ⁹ /л)	1,8 (1,4;2,3)
Моноциты (Me (IQR), *10 ⁹ /л)	0,4(0,3;0,6)
Эозинофилы (Me (IQR), *10 ⁹ /л)	0,07(0;0,16)
N/L ratio, Me (IQR)	2,4(1,8;3,6)
Ео/Leu ratio, Me (IQR)	0,02(0,01;0,12)
M/L ratio, Me (IQR)	0,24 (0,16;0,35)
M/Tryg ratio, Me(IQR)	0,32 (0,19;0,54)
Тромбоциты (Me (IQR), *10 ⁹ /л)	220(192;264)
СОЭ (Me (IQR), мм/ч)	13,0 (6,0;24,0)
Глюкоза крови (Me (IQR), ммоль/л)	5,9(5,2;7,1)

Продолжение Таблицы 2.7

Параметры	n=472
Общий белок (M±SD, г/л)	69,0±6,8
Общий холестерин (Me (IQR), ммоль/л)	4,9(4,1;5,8)
Триглицериды (Me (IQR), ммоль/л)	1,1(0,7;1,7)
Na (M±SD, ммоль/л)	141,3±4,7
K (M±SD, ммоль/л)	4,6±0,6
Креатинин, (Me (IQR), мкмоль/л)	94,5(84,4;113)
рСКФ (Me (IQR), мл/мин/1,73м ²)	56 (47;66,9)
Фибриноген, (Me (IQR), г/л)	3,3(2,9;4,3)
Альбуминурия/протеинурия, n(%)	62 (13,1)

Примечания. ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений, N/L ratio – отношение нейтрофилов к лимфоцитам, Eo/Leu ratio – отношение эозинофилов к лейкоцитам, M/L ratio – отношение моноцитов к лимфоцитам, M/Trig ratio – отношение моноцитов к триглицеридам

Обращает внимание гиперхолестеринемия у 320 (71,6%) пациентов пожилого и старческого возраста, у каждого пятого – гипертриглицеридемия (107; 22,6%). Калий сыворотки крови более 4,5 ммоль/л имели 229 (48,5%) пациентов пожилого и старческого возраста. Гипопротеинемия менее 65 г/л наблюдалась у 79 (16,7%) пациентов.

Эхокардиографические параметры сердца пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией описаны в Таблице 2.8.

Таблица 2.8 – Структурно-функциональные параметры сердца пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией

Параметры	n=472
Восходящий отдел аорты (ВОА) (M±SD, мм)	33,9±3,5
Диаметр левого предсердия (ЛП) (M±SD, мм)	41,9±6,1
Индекс ЛП (M±SD, мм/м ²)	21,8±4,0
Диаметр правого предсердия (ПП) (M±SD, мм)	39,7±7,2
Индекс ПП (M±SD, мм/м ²)	20,8±4,6
Диаметр правого желудочка (M±SD, мм)	27,4±4,9

Продолжение Таблицы 2.8

Параметры	n=472
Фракция выброса левого желудочка (Me (IQR), %)	55,3(49;62)
Конечный диастолический размер (Me (IQR), мм)	52,0(48;56)
Толщина межжелудочковой перегородки (Me (IQR) мм)	12,0(11;13,7)
Толщина задней стенки левого желудочка (Me (IQR), мм)	12,0(11;13,4)
Индекс массы миокарда левого желудочка (Me (IQR), г/м ²)	130(106;158)
Относительная толщина стенки левого желудочка, Me (IQR)	0,46 (0,42;0,51)
Типы геометрии левого желудочка (ЛЖ):	
- нормальная геометрия, n (%)	14(2,9)
- концентрическое ремоделирование ЛЖ, n (%)	90(19,1)
- концентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%)	254(53,8)
- эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%)	114(24,2)
Среднее давление в легочной артерии (Me (IQR), мм рт.ст.)	21,1(14;34)
Легочная гипертензия, n (%)	133(28,2)
Диастолическая дисфункция, n (%)	321(68)
Митральная регургитация, n (%)	289(61,2)
Трикуспидальная регургитация, n (%)	205(43,4)
Аортальная регургитация, n (%)	126(26,7)

У более половины пациентов пожилого и старческого возраста наблюдалась концентрическая гипертрофия левого желудочка (254; 53,8%), у 114 (24,2%) пациентов – эксцентрическая гипертрофия.

Умеренное и выраженное увеличение диаметра левого предсердия наблюдалось у 186 (39,4%) пациентов пожилого и старческого возраста. Увеличение правого желудочка выявлено у 168 (35,5%) пациентов.

Легочная гипертензия наблюдалась у 105 (23,5%) пациентов пожилого и старческого возраста.

Сохраненную фракцию выброса левого желудочка имели 333 (70,6%) пациентов пожилого и старческого возраста.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Оценка социально-демографических характеристик и клинического статуса

Оценку социально-демографических характеристик пациентов определяли путем анкетирования и интервьюирования. Во время интервью выясняли место жительства, социальное, материальное, семейное положение, занятость, наличие инвалидности, а также уровень образования пациентов.

Согласно классификации возрастных групп Всемирной организации здравоохранения (2012), к пожилым пациентам относили возрастную группу 60-74 года, к пациентам старческого возраста – 75-89 лет [77].

Всем больным было проведено стандартное общеклиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза, анализ медицинской документации, физикальный осмотр с измерением ЧСС, ЧДД и АД на обеих руках по стандартной методике.

Физикальный осмотр также включал оценку антропометрии (рост, масса тела) с расчетом индекса массы тела по стандартной формуле Д. Гэрроу (1981) ($ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{квадрат роста (м}^2\text{)}$), измерение объема талии (ОТ) и объема бедер (ОБ) сантиметровой лентой и расчет их соотношения (ОТ/ОБ). Рассчитывали отношение окружности талии к росту, умноженное на 100 ($ОТ / \text{рост} * 100$, где ОТ – окружности талии).

2.3.2 Диагностика хронической болезни почек

Хроническую болезнь почек диагностировали согласно Национальным рекомендациям «Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению» (НОНР, 2012) [69]. При анализе учитывались Рекомендации KDIGO (Kidney Disease: Improving

Global Outcomes, 2012) и Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек» (Ассоциация нефрологов России, 2019) [6, 202].

Согласно Национальным рекомендациям, ХБП устанавливалась на основании следующих критериев:

1) выявление любых клинических маркеров повреждения почек, подтвержденных на протяжении периода длительностью не менее трех месяцев;

2) наличие маркеров необратимых структурных изменений органа, выявленных однократно при прижизненном морфологическом исследовании органа или при его визуализации;

3) снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м², сохраняющееся в течение трех и более месяцев, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек [6, 69, 202].

К маркерам повреждения почек относили повышенную альбуминурию/протеинурию, стойкие изменения в осадке мочи, изменения электролитного состава крови и мочи, изменения почек по данным лучевых методов исследования, снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² на протяжении более трех месяцев [6, 69, 202].

Креатинин сыворотки крови оценивался при поступлении, а также в динамике. Расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) определяли, используя уравнение СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (модификации 2011г.). При стадии ХБП 3б и выше также использовалась формула СКД-ЕРІ_{Cr-Cys} [143]. Стратификация стадий ХБП проводилась по уровню рСКФ.

Учитывая концепцию кардиоренального синдрома (недостаточность одного органа ведет к нарушению функции другого) [294], пациенты с ХБП 2 стадии анализировались отдельно.

2.3.3 Диагностика сердечно-сосудистой патологии

Диагностика сердечно-сосудистой патологии проводилась в соответствии с действующими на момент исследования отечественными и зарубежными рекомендациями.

Диагноз ишемической болезни сердца устанавливали на основании анамнеза, клинических данных, данных лабораторного и инструментального исследования (проведения электрокардиографических и эхокардиографических стресс-тестов с физической нагрузкой, при наличии показаний – коронароангиографии), основываясь на Рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ишемической болезни сердца (2013) [244], также учитывались Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (2019) [207].

Для диагностики АГ руководствовались рекомендациями по лечению артериальной гипертонии Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов (2013 и 2018) [234, 360]. При анализе материала учитывались Клинические рекомендации Российского кардиологического общества (РКО) «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020) [7].

Диагностика ХСН проводилась в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ХСН Общества специалистов по сердечной недостаточности РКО (Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность, 2013 и 2016) [41, 42], также учитывались рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (2016) [280] и Клинические рекомендации РКО «Хроническая сердечная недостаточность» (2020) [82].

Для оценки функционального статуса пациентов использовали тест с шестиминутной ходьбой. Для оценки выраженности клинических признаков

ХСН использовалась Шкала Оценки Клинического Состояния пациентов (ШОКС) для пациентов с ХСН (модификация Мареева В.Ю., 2000). У части пациентов оценивали симптом развития одышки при наклоне туловища вперед (СРОНТВ); симптом считали положительным при развитии одышки в течение 30 с после наклона туловища вперед [106]. Из исследования исключались пациенты с декомпенсацией сердечной недостаточности в течение шести месяцев до включения в исследование (под декомпенсацией расценивалось состояние, потребовавшее госпитализации вследствие нарастания одышки, отеков, артериальной гипотонии, тахикардии у пациентов с ранее диагностированной ХСН).

2.3.4 Оценка нутритивного статуса и метаболических нарушений

Оценка нутритивного статуса проводилась, исходя из оценки ИМТ по ВОЗ (1997), дополненной определением фенотипа ожирения (МЗФ – метаболически здоровый фенотип, МНЗФ – метаболически нездоровый фенотип) согласно Национальным клиническим рекомендациям «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний» (2017) [14]. ИМТ от 30 до 34,9 кг/м² расценивали как ожирение, степени 1, от 35 до 39,9 кг/м² – ожирение степени 2, более 40 кг/м² – ожирение степени 3 (ВОЗ, 1997). ИМТ расценивался как низкий при значении менее 20 кг/м² у пациентов младше 70 лет и менее 22 кг/м² у пациентов старше 70 лет для европеоидной расы [114].

Абдоминальное ожирение определяли при окружности талии > 94 см для мужчин и > 80 см для женщин. Метаболический синдром устанавливали согласно критериям Российских рекомендаций «Диагностика и лечение метаболического синдрома» (2009) [62]. Был рассчитан индекс продукта накопления липидов (ИПНЛ, Lipid Accumulation Product Index) по формулам: ИПНЛ = (ОТ (см) -65)*ТГ (ммоль/л) для мужчин; ИПНЛ = (ОТ (см) -58)*ТГ

(ммоль/л) для женщин, где ОТ – объем талии, ТГ – триглицериды) [195] и отношение моноцитов к триглицеридам (M/Trig ratio).

Определение процентного содержания жировой ткани проводили методом биоэлектрического импеданса (весы Omron BF-508 (HBF-508-E), Omron Healthcare Co. Ltd., Япония). Также использовалось уравнение Deurenberg (% жировой массы = $1,2 (\text{ИМТ}) (\text{кг}/\text{м}^2) + 0,23 (\text{возраст}) (\text{года}) - 10,8 (\text{пол}) - 5,4$, где возраст – число полных лет, пол – коэффициент, равный 1 для мужчин и 0 для женщин) [132]. Определялась жировая масса тела (ЖМТ) и тощая масса тела (ТМТ). ТМТ рассчитывалась с использованием формулы Watson ($\text{ТМТ} = \text{ООВ} (\text{л})/0,73$, ООВ для мужчин = $2,447 + 0,09516 * \text{возраст} (\text{года}) + 0,1074 * \text{рост} (\text{см}) + 0,3362 * \text{вес} (\text{кг})$, ООВ для женщин = $- 2,097 + 0,1069 * \text{рост} (\text{см}) + 0,2466 * \text{вес} (\text{кг})$, где ООВ – общий объем воды тела) [353]. Рассчитывались индексы тощей массы тела «Fat Free Mass Index» ($\text{ТМТ} (\text{кг}) / \text{рост} (\text{м})^2$, где ТМТ – тощая масса тела) и жировой массы тела «Fat Mass Index» ($\text{ЖМТ} (\text{кг}) / \text{рост} (\text{м})^2$, где ЖМТ – жировая масса тела).

Для скрининга мальнутриции у пациентов пожилого и старческого возраста использовалась шкала MUST (Malnutrition Universal Screening Tool). Риск мальнутриции определялся как высокий при значениях 2 и более баллов (Stratton R.J., с соавт., 2004). Наличие и тяжесть недостаточности питания и мальнутриции оценивалась у пациентов высокого риска согласно критериям GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) для диагностики недостаточности питания [317].

2.3.5 Диагностика коморбидности

Коморбидность определяли как сочетание у одного пациента двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них [16, 52]. Для диагностики коморбидности руководствовались Клиническими рекомендациями «Коморбидная патология

в клинической практике» [52, 53]. Коморбидность пациентов оценивали с помощью индекса коморбидности (ИК) Чарлсон, в том числе скорректированного по возрасту [118]. При вычислении ИК суммируются баллы за наличие заболевания и баллы за возраст: 1 балл (50-59 лет), 2 балла (60-69 лет), 3 балла (70-79 лет), 4 балла (80-89 лет), общая сумма составляет от 0 до 40 баллов. Коморбидность расценивали как высокую при ИК более 6 баллов. В ходе работы при расчете ИК Чарлсон в параметр «умеренная, тяжелая болезнь почек» дополнительно включали хроническую болезнь почек, при этом количество баллов для параметра патологии почек не менялось. На разработанный модифицированный индекс коморбидности Чарлсон был получен патент на изобретение (патент № RU 2706975 С1) [55].

Дополнительно рассчитывалось общее количество нозологий на одного пациента [58].

Диагностику синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) проводили согласно Рекомендациям Российского общества сомнологов (РОС) (2018) [63]. Для скрининга использовались Берлинский опросник [194] и Шкала сонливости Эпворта [258]. Берлинский опросник состоит из трех категорий и оценивается в баллах по количеству положительных и отрицательных ответов. Высокий риск наличия СОАС устанавливается при наличии двух и более положительных категорий. Шкала сонливости Эпворта оценивается в баллах (от 0 до 24 баллов). Результат в 11 и более баллов определяли как значительную дневную сонливость [162].

Кардиореспираторное мониторирование проводилось с использованием комбинированного монитора серии «Кардиотехника-07» («Инкарт», Санкт-Петербург, Россия). Рассчитывался индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) за час сна: при значении ИАГ от 5 до 14/час диагностировалась легкая степень СОАС, 15-29/час – средняя, 30 и более – тяжелая степень. Оценивалась ЭКГ в 12 отведениях, спирометрия и регистрация храпа, реопневмограмма (оценка дыхательных усилий), пульсоксиметрия. Анализировался характер апноэ по наличию и/или отсутствию дыхательных движений по данным

реопневмограммы (центральное, обструктивное или смешанное), а также степень гипоксемии.

2.3.6 Оценка вклада патологии почек в расчетную величину скорости клубочковой фильтрации, сосудистой жесткости и индекса резистентности почек

При осуществлении диссертационного исследования вклад патологии почек в расчетную величину скорости клубочковой фильтрации (ВПП в рСКФ) рассчитывали на основании разницы между «реальной» рСКФ (рассчитанной по формуле СКД-EPI, 2011) и прогнозируемой для данного возраста и пола рСКФ при содержании креатинина в сыворотке крови 80 мкмоль/л (для женщин) и 100 мкмоль/л (для мужчин) (формула (1), патент № RU 2723748 C1) [56].

$$A (\%) = (B-C) * 100\% / B, \quad (1)$$

где А – вклад патологии почек в расчетную скорость клубочковой фильтрации;

В – прогнозируемая («оптимальная») расчетная скорость клубочковой фильтрации;

С – «реальная» расчетная скоростью клубочковой фильтрации

Рассчитывалась сосудистая жесткость как отношение ударного объема левого желудочка (мл) к пульсовому давлению (мм рт.ст.) [130]. Индекс резистентности почек (отношение разницы для почечной артерии между максимальной систолической скоростью и конечной диастолической скоростью к максимальной систолической скорости) определялся по стандартной методике при проведении ультразвукового исследования почек («Accuvix V10», Samsung Medison Co., Ltd, Республика Корея) [81].

При проведении исследования индекс резистентности почек был индексирован на показатель сосудистой жесткости – модифицированный индекс резистентности (МИР) (формуле (2)).

$$\text{МИР} = \text{Индекс резистентности почек} / (\text{УО} / \text{ПД}), \quad (2)$$

где МИР – модифицированный индекс резистентности почек;

УО – ударный объем левого желудочка;

ПД – пульсовое давление

2.3.7 Лабораторные и инструментальные методы исследования

Лабораторное исследование включало клинический анализ крови и мочи, биохимический, иммуноферментный анализы (ИФА) крови, анализ свертывающей системы крови.

Гематологическое исследование проводилось автоматически на анализаторе «ХТ-4000I» (Sysmex Corporation, Япония). Оценивалось содержания гемоглобина, количество эритроцитов, количество лейкоцитов с лейкоцитарной формулой, количество тромбоцитов. Были просчитаны отношение нейтрофилов к лимфоцитам (N/L ratio), эозинофилов к лейкоцитам (Eo/Leu ratio), моноцитов к лимфоцитам (M/L ratio).

Биохимический анализ сыворотки крови проводился на анализаторе «Olympus AU 480» (Beckman Coulter, США). Для анализа свертывающей системы крови использовался автоматический коагулометр «ACL 7000» (Instrumentation Laboratory, США).

Клинический анализ мочи проводился на анализаторе «URiSCAN Optima» (YD Diagnostics Corporation, Республика Корея). Оценивали альбуминурию в утренней порции мочи с расчетом отношения альбумин мочи/креатинин мочи (анализатор «DCA Vantage™», Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

Иммуноферментный анализ выполнялся в условиях Химико-аналитической лаборатории ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный

университет». Для определения биомаркеров миокардиальной и почечной дисфункции в сыворотке крови оценивали: фактор, индуцируемый гипоксией-1 α (Hypoxia Inducible Factor 1, Alpha (HIF-1 α)) (иммуноферментный набор «ELISA Kit for Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha (HIF 1 α) (Human)», производитель «Cloud-Clone Corp.» (США), каталожный номер SEA798Hu, диапазон измеряемых значений, заявленный производителем 0,156-10 нг/мл, с минимальной определяемой концентрацией менее 0.057 нг/мл); N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа (NT-proBNP) (иммуноферментный набор «NTproBNP-ИФА-БЕСТ», производитель «Вектор-Бест» (Россия), каталожный номер А-9102, диапазон измеряемых значений, заявленный производителем 0–2000 пг/мл); эндогенный эритропоэтин (эЭПО) (иммуноферментный набор «Эритропоэтин-ИФА-БЕСТ», производитель «Вектор-Бест» (Россия), каталожный номер А-8776, диапазон измеряемых значений, заявленный производителем 0-200 мМЕ/мл); цистатин С (иммуноферментный набор «Цистатин С-ИФА-БЕСТ», производитель «Вектор-Бест» (Россия), каталожный номер А-9130, диапазон измеряемых значений, заявленный производителем 0-10 мкг/мл).

Для анализа провоспалительного статуса в сыворотке крови исследовались: интерлейкин-6 (иммуноферментный набор «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», производитель «Вектор-Бест» (Россия), каталожный номер А-8768, диапазон измеряемых значений, заявленный производителем 0-300 пг/мл; у здоровых лиц не превышает 10 пг/мл), интерлейкин-8 (иммуноферментный набор «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ», производитель «Вектор-Бест» (Россия), каталожный номер А-8762, диапазон измеряемых значений, заявленный производителем 0-250 пг/мл; у здоровых лиц не превышает 10 пг/мл), интерлейкин-18 (иммуноферментный набор «Интерлейкин-18-ИФА-БЕСТ», производитель «Вектор-Бест» (Россия), каталожный номер А-8770, диапазон измеряемых значений, заявленный производителем 0-1000 пг/мл; у здоровых лиц не превышает 261 пг/мл),

VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) (иммуноферментный набор «VEGF-ИФА-БЕСТ», производитель «Вектор-Бест» (Россия), каталожный номер А-8784, диапазон измеряемых значений, заявленный производителем 0-2000 пг/мл (мМЕ/мл); у здоровых лиц не превышает 691 мМЕ/мл).

Рассчитывали индекс гипоксии и коррекцию показателей на гемоглобин по разработанным в ходе исследования формулам:

$$\text{Индекс гипоксии (мМЕ/нг)} = \text{эЭПО (мМЕ/мл)} / \text{HIF-1}\alpha \text{ (нг/мл)}, \quad (3)$$

где эЭПО – эндогенный эритропоэтин;

HIF-1 α – фактор, индуцируемый гипоксией-1 α

$$\text{эЭПО, кор.Нв (мМЕ,мл)} = n * \text{эЭПО (мМЕ/мл)} / \text{Нв (г/л)}, \quad (4)$$

где эЭПО, кор.Нв – эндогенный эритропоэтин, скорректированный на гемоглобин;

$n = 120$ г/л для женщин, 130 г/л – для мужчин;

эЭПО – эндогенный эритропоэтин, Нв – гемоглобин

$$\text{HIF-1}\alpha, \text{ кор.Нв (нг/мл)} = n * \text{HIF-1}\alpha \text{ (нг/мл)} / \text{Нв (г/л)}, \quad (5)$$

где HIF-1 α , кор.Нв – HIF-1 α , скорректированный на гемоглобин;

$n = 120$ г/л для женщин, 130 г/л – для мужчин;

HIF-1 α – фактор, индуцируемый гипоксией-1 α ;

Нв – гемоглобин

Всем больным была проведена электрокардиография (ЭКГ) в 12 общепринятых отведениях со скоростью ленты 25 мм/сек при поступлении и в динамике (электрокардиограф «Fukuda FCP-7101 CARDIMAX», Япония). У части пациентов проводилось суточное мониторирование ЭКГ с оценкой variability ритма («Кардиотехника 04-3», «Инкарт», Санкт-Петербург, Россия). Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась в М- и В-режимах на ультразвуковых аппаратах «Medison EKO7» и «Accuvix V10»

(Samsung Medison Co., Ltd, Республика Корея) доплеровским датчиком, согласно Рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца [216].

Определяли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу, конечный диастолический размер левого желудочка (КДР), фракцию выброса (по Симпсону), диаметр и объем левого предсердия (ЛП), в том числе индексированные на m^2 , диаметр правого предсердия (ПП), правого желудочка (ПЖ), восходящего отдела аорты (ВОА), наличие легочной гипертензии. Диаметр ЛП и ПП индексировали на площадь поверхности тела. Рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка по кубической формуле: $ММЛЖ = 0,8 * 1,04 * [(КДР + ЗСЛЖд + МЖПд)^3 - КДР^3] + 0,6$ грамм, где КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, ЗСЛЖд – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу [216]. Относительную толщину стенки левого желудочка (ОТСЛЖ) рассчитывали как $2 * ЗСЛЖд / КДР$, где КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, ЗСЛЖд – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу.

Гипертрофию левого желудочка (ЛЖ) диагностировали при индексе массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) ≥ 115 г/ m^2 у мужчин и ≥ 95 г/ m^2 у женщин. Диастолическая функция оценивалась согласно Рекомендациям по оценке диастолической функции левого желудочка [252].

Проводилась оценка ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия (ОТСЛЖ $\leq 0,42$; ИММЛЖ в норме); концентрическое ремоделирование (ОТСЛЖ $> 0,42$; ИММЛЖ в норме); концентрическая гипертрофия (ОТСЛЖ $> 0,42$; ИММЛЖ превышает норму); эксцентрическая гипертрофия (ОТСЛЖ $\leq 0,42$; ИММЛЖ превышает норму) [216].

2.3.8 Оценка качества жизни и личностных характеристик пациентов

Качество жизни пациентов оценивали, используя опросник «SF-36» (Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey) [351],

«Европейский опросник оценки качества жизни» (European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D-5L, Russian, 2009 EuroQol Group), вертикальную визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) [338].

Опросник «SF-36» содержит 36 пунктов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование (PF), физическо-ролевое функционирование (RP), физическая боль (BP), общее здоровье (GH), жизненная сила (VT), социальное функционирование (SF), эмоционально-ролевое функционирование (RE), психическое здоровье (MH). Показатели каждой шкалы оцениваются от 0 до 100 баллов, где более высокая оценка соответствует более высокому уровню качества жизни [351].

«Европейский опросник оценки качества жизни» (European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D-5L) (Russian, 2009 EuroQol Group), включает пять компонентов, затрагивающих различные аспекты жизни (подвижность, самообслуживание, активность в повседневной жизни, боль или дискомфорт, беспокойство или депрессия), разделенные на пять уровней в зависимости от степени выраженности каждого параметра (от отсутствия нарушений до невозможности осуществлять активность или крайне выраженной характеристики боли или депрессии). Также рассчитывался и оценивался интегральный индекс качества жизни EQ-5D-5L (от 0,0 до 1,0 – превосходное здоровье) [30, 338].

Оценка старческой астении проводилась согласно алгоритму диагностики синдрома старческой астении, представленному в Клинических рекомендациях Российской ассоциации геронтологов и гериатров «Старческая астения» (2018) [49]. При анализе учитывались Клинические рекомендации Российской ассоциации геронтологов и гериатров «Старческая астения» (2020) [77]. Для скрининга старческой астении использовался опросник «Возраст не помеха», включающий семь вопросов (за положительный ответ начисляется 1 балл). Преастению расценивали при результате 3 – 4 балла, высоковероятный синдром старческой астении – 5 и более баллов. У пациентов с преастенией проводили кистевую

динамометрию (динамометр кистевой ДК-140, ЗАО «Нижнетагильский медико-инструментальный завод», Россия).

Для оценки уровня физической активности использовался Короткий международный опросник для определения физической активности (International Questionnaire on Physical Activity, IPAQ). Анализировалась физическая активность пациента за последнюю неделю на основании 7 вопросов в баллах. Гиподинамия определялась у пациентов в возрасте от 40 до 65 лет при результате 14 баллов, для пациентов старше 65 лет – менее 7 баллов [126].

Для оценки когнитивных функций пациентов использовали Краткую шкалу оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE) [147]. Во время теста происходил анализ ориентировки во времени и месте, восприятия, внимания, памяти, способности выполнять устные и письменные команды (речевые функции). Результат определялся путем суммации результатов в баллах по каждому из параметров с максимально возможным количеством баллов – 30. Отсутствие когнитивных нарушений регистрировалось при результате 28 – 30 баллов, предметные когнитивные нарушения – 24 – 27 баллов, деменция легкой степени выраженности – 20 – 23 балла, умеренной – 11 – 19 баллов, тяжелой – менее 11 баллов. Для клинической оценки степени тяжести деменции, использовали Клиническую рейтинговую шкалу деменции (Clinical Dementia Rating scale, CDR) [248]. Анализировались такие параметры как память, ориентировка, мышление, взаимодействие в обществе, поведение дома и увлечения, самообслуживание. Результат «0 баллов» расценивали как норму или лёгкие когнитивные нарушения, «0,5 баллов» – умеренные когнитивные нарушения, «1 балл» – лёгкую деменцию, «2 балла» – умеренную деменцию, «3 балла» – тяжёлую деменцию.

Для многомерной диагностики особенностей личности пациентов использовали опросник Мини – Мульти (Сокращенный Многофакторный Опросник для исследования Личности, СМОЛ), представляющий собой сокращенный вариант MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory),

содержащий 71 вопрос, 11 шкал, из которых три шкалы – оценочные (шкала лжи (L), шкала достоверности (F), шкала коррекции (K)) [26]. Базисные шкалы: шкала 1 – ипохондрия (Hs); шкала 2 – депрессия (D); шкала 3 – истерия (Hy); шкала 4 – психопатия (Pd); шкала 5 в этом варианте опросника не используется; шкала 6 – паранойяльность (Pa); шкала 7 – психастения (Pt); шкала 8 – шизоидность (Se); шкала 9 – гипомания (Ma). Высокими оценками по всем шкалам считали оценки, превышающие 70 баллов, низкими – ниже 40 баллов [11].

Для оценки выраженности тревоги и депрессии использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [373]. Шкала состоит из двух подшкал («тревога» и «депрессия»), содержит 14 утверждений, оцениваемых от 0 (отсутствие симптомов) до 3 (максимальная выраженность симптомов) баллов. При интерпретации результат от 0 до 7 баллов расценивался как норма, 8 – 10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия. Для оценки депрессии также использовался «Опросник оценки здоровья пациента-9» (Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9). PHQ-9, представляющий шкалу депрессии из PHQ (Patient Health Questionnaire), включает 9 вопросов; оценка каждого составляет от 0 до 3 баллов с максимальным результатом в 27 баллов после суммирования ответов. Легкая депрессия расценивалась при результате от 5 до 9 баллов, умеренная – от 10 до 14 баллов, средней тяжести – от 15 до 19 баллов, тяжелая – 20 и более баллов [60].

Для определения стиля межличностных отношений использовалась интерперсональная диагностика Т. Лири в модификации Л.Н. Собчик (метод диагностики межличностных отношений) [70]. Опросник содержит 128 утверждений, результаты анализируются по 8 октантам, характеризующим тип межличностного поведения (I – властный-лидирующий, II – независимый-доминирующий, III – прямолинейный-агрессивный, IV – недоверчивый-скептический, V – покорно-застенчивый, VI – зависимый-послушный, VII – сотрудничающий-конвенциональный, VIII – ответственно-великодушный). Количество баллов, превышающее 8 по каждой октанте,

расценивается как высокое, и говорит об определенной акцентуации. Индивидуальный стиль межличностного поведения оценивался по следующим формулам: доминирование – подчинение = $(I - V) + 0,7*(VIII + II - IV - VI)$; дружелюбие – агрессивность = $(VII - III) + 0,7*(VIII - II - IV + VI)$, где римскими цифрами обозначены октанты, характеризующие тип межличностного поведения. Положительный результат соотносился с доминированием и дружелюбием, отрицательный – с подчинением и агрессивностью.

Для определения механизмов психологической защиты использовалась методика «Индекс жизненного стиля» Плутчика – Келлермана – Конте [278]. Опросник содержит 92 утверждения, формирующих 8 шкал механизмов психологической защиты: вытеснение, регрессия, замещение, отрицание, проекция, компенсация, гиперкомпенсация, рационализация. Каждому из механизмов психологической защиты соответствует от 10 до 14 утверждений, оцениваемых в баллах, переводимых для удобства интерпретации в %-баллы. В результате тестирования определялась напряженность механизмов психологических защит [15].

2.3.9 Оценка приверженности к терапии

Для оценки приверженности к медикаментозному лечению использовался опросник Мориски – Грина (4-item Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-4 и 8-item Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-8) [245, 246], MMAS-4 включает 4 вопроса: «Забывали ли вы когда-либо принять препараты?», «Не относитесь ли вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?», «Не пропускаете ли вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?», «Если вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием?». Отрицательный ответ оценивается в 1 балл. Приверженными к лечению, согласно данному тесту, являются больные, набравшие 4 балла [245]. Пациенты, набравшие 3 балла, определялись как недостаточно приверженные. MMAS-8 состоит из 8

вопросов, за каждый отрицательный ответ (кроме вопроса о приеме препаратов за вчерашние сутки) начисляется по 1 баллу. Высоко приверженными считаются пациенты, набравшие 8 баллов, умеренно приверженными – получившие 6 – 7 баллов, и недостаточно приверженными – набравшие менее 6 баллов [246]. Для детальной оценки приверженности к медикаментозному лечению использовалось полуструктурированное интервью: выяснялась доза, длительность приема препаратов и причина отказа, либо нерегулярного приема.

Для анализа соблюдения рекомендаций по модификации образа жизни использовался интегральный показатель приверженности здоровому образу жизни (ИПЗОЖ) [87]. Приверженность ЗОЖ считалась удовлетворительной при отсутствии курения и одного любого другого компонента (достаточное потребление овощей и фруктов, адекватное употребление соли и алкоголя, физическая нагрузка – не менее 150 мин умеренной или 75 мин интенсивной в неделю). Высокая приверженность ЗОЖ расценивалась при отсутствии курения и соблюдении всех компонентов ЗОЖ. Для детальной оценки информированности и соблюдения рекомендаций по модификации образа жизни использовалось анкетирование и полуструктурированное интервью.

Для оценки риска осложнений лекарственной терапии пациентов пожилого и старческого возраста оценивалась шкала The GerontoNet ADR Risk Score [269]. Шкала включает восемь факторов, учитывающих наличие хронической сердечной недостаточности, нарушение функции почек, заболеваний печени, предыдущих реакций лекарственной терапии, количество принимаемых препаратов и количество нозологий. Максимальное количество баллов – 10. Результат более 5 баллов расценивался как высокий риск осложнений лекарственной терапии [73].

2.3.10 Методы статистической обработки

Статистический анализ проводился с использованием программного

пакета «StatSoft Statistica v.10.0.1011.6» (StatSoft, Inc, США) и «MedCalc 11.6» (MedCalc Software Ltd, Бельгия).

Характер распределения данных оценивали с помощью W-критерия Шапиро – Уилка (Shapiro - Wilk's W test). В зависимости от результата анализа данные представлены как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение (при нормальном распределении), либо Me (IQR), где Me – медиана, IQR – интерквартильный размах: 25 перцентиль – 75 перцентиль (при распределении, отличном от нормального). Для сравнения групп использовали t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна – Уитни (Mann-Whitney U test) (при распределении, отличном от нормального). При сравнении трех и более групп использовали критерий Крускала-Уоллиса. Анализ категориальных данных проводился с использованием критерия хи-квадрата и точного критерия Фишера (при малой выборке). Проводился корреляционный анализ (Пирсона или Спирмена в зависимости от распределения признаков). Для оценки точности диагностического метода использовался ROC-анализ, для прогнозирования вероятности развития события – логистический регрессионный анализ. Для анализа выживаемости использовался метод Каплана – Мейера и регрессионная модель Кокса. Для определения многомерных зависимостей между признаками применялся многофакторный регрессионный анализ с использованием множественной логистической регрессии и метода деревьев решений. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Распространенность, коморбидность, клинические особенности хронической болезни почек у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией

3.1.1 Распространенность, тяжесть и структура хронической болезни почек у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией

Обследовано 472 пациентов пожилого и старческого возраста (241 женщина и 231 мужчина, средний возраст $69,6 \pm 7,3$ лет) со стабильной сердечно-сосудистой патологией. Хроническая болезнь почек наблюдалась у 302 (63,9%) пациентов пожилого и старческого возраста. Чаще всего наблюдалась ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² – у 277 (91,7%) из 302 пациентов. ХБП диагностирована по изолированному снижению рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² – у 218 (72,2%) пациентов с ХБП. Структурные изменения почек наблюдались у 67 (22,2%), альбуминурия/протеинурия – у 62 (20,5%) пациентов с ХБП (n=302). Таким образом, в структуре ХБП 1 стадии не было, 2 стадия ХБП диагностирована только у 25 (8,3%) пациентов, 3а стадия наблюдалась у 185 (61,3%), 3б – у 83 (27,5%), 4 стадия – у 9 (2,9%) пациентов пожилого и старческого возраста (Рисунок 3.1).

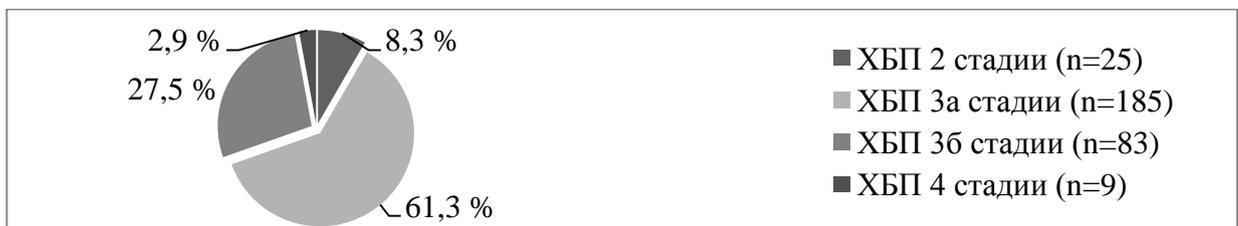


Рисунок 3.1 – Структура ХБП у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек

Пациенты с ХБП были старше пациентов без ХБП: $71,2 \pm 7,3$ и $67,0 \pm 6,4$ лет, соотв., $p < 0,0001$. Распространенность ХБП у больных со стабильной сердечно-сосудистой патологией в пожилом возрасте (60-74 лет) составила 58,9% ($n=216$), в старческом (75-89 лет) – 81,9% ($n=86$) ($\chi^2=19,8$, $p<0,0001$).

При анализе гендерных различий ХБП с рСКФ менее $60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ чаще наблюдалась у женщин по сравнению с мужчинам ($\chi^2=31,31$, $p<0,0001$), причем как у пациентов пожилого, так и старческого возраста (Рисунок 3.2).

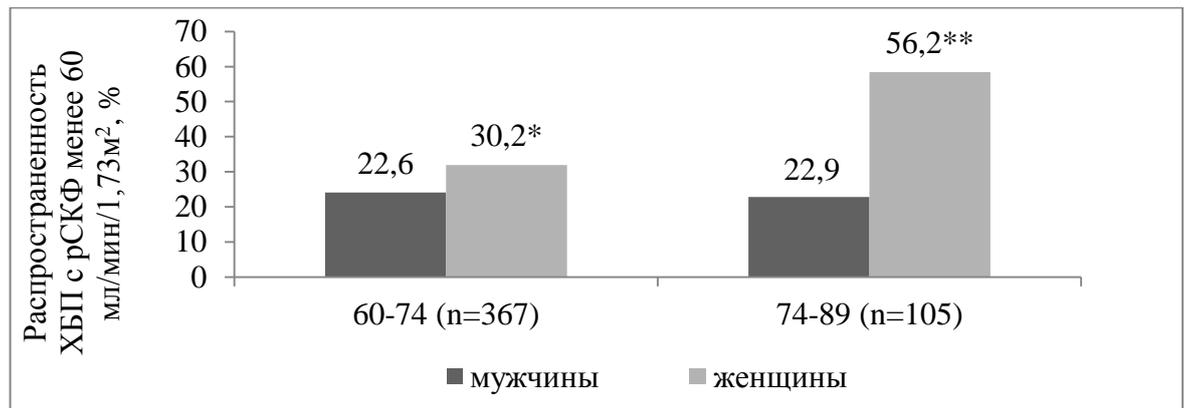


Рисунок 3.2 – Гендерные различия в распространенности ХБП с рСКФ менее $60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ у пациентов пожилого и старческого возраста

Примечания. * $p=0,02$, ** $p<0,0001$. ХБП – хроническая болезнь почек

ХБП 2 стадии наблюдалась в пожилом возрасте ($n=367$) – у 19 (5,2%) мужчин и 3 (0,8%) женщин ($p=0,02$); в группе старческого возраста ($n=105$) – только у 3 женщин (2,9%).

Резюме

Хроническая болезнь почек наблюдается у 63,9% пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией, причем, чаще в старческом, чем в пожилом возрасте. Хроническая болезнь почек в пожилом и старческом возрасте диагностируется преимущественно по снижению рСКФ менее $60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$. Структурные изменения и альбуминурия/протеинурия наблюдаются только у каждого пятого пациента пожилого и старческого возраста с ХБП. ХБП с рСКФ менее 60

мл/мин/1,73м² чаще наблюдается у женщин по сравнению с мужчинами, как в пожилом, так и старческом возрасте, что не отмечается при ХБП 2 стадии.

3.1.2 Коморбидность пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

Коморбидная патологии пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² (n=277) представлена в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Структура коморбидности пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м²

Параметры	Пациенты с ХБП (n=277)	Пациенты без ХБП (n=170)	p, χ^2
Женщины, n (%)	170 (61,4)	58 (34,1)	$\chi^2=31,31$; p<0,0001
Мужчины, n (%)	107 (38,6)	112 (65,9)	
Возраст (M \pm SD, годы)	71,2 \pm 7,3	67,0 \pm 6,4	
АГ, n (%)	268 (96,8)	161(94,7)	$\chi^2=0,67$; p=0,41
Длительность АГ (Me (IQR), годы)	10 (8;15)	10 (6;15)	p=0,62
ХСН, n (%)	227 (81,9)	108 (63,5)	$\chi^2=19,04$; p<0,0001
ФК ХСН (Me (IQR))	2 (2;3)	2 (1;3)	
Длительность ХСН (Me (IQR), годы)	5 (2;10)	4 (2;10)	p=0,24
ИБС, n (%)	221 (79,8)	110 (64,7)	$\chi^2=12,46$; p=0,0004
в том числе инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	97 (35,0)	35 (20,6)	
Длительность ИБС (Me (IQR), годы)	6 (1;14)	4 (1;12)	p=0,07
ЧКВ/АКШ в анамнезе, n (%)	39 (14,1)	15 (8,8)	$\chi^2=2,74$; p=0,09
ФП, (n%)	114(41,2)	39 (34,2)	$\chi^2=15,52$; p=0,0001
в том числе постоянная форма ФП, n (%)	61(22,0)	20 (11,8)	
Другие аритмии, n (%)	71(25,6)	34 (20)	$\chi^2=1,86$; p=0,18

Продолжение Таблицы 3.1

Параметры	Пациенты с ХБП (n=277)	Пациенты без ХБП (n=170)	p, χ^2
Сахарный диабет 2 типа, n(%)	73 (26,4)	52 (30,6)	$\chi^2=0,94$; p=0,33
Заболевания периферических артерий, n (%)	37 (13,4)	33(19,4)	$\chi^2=2,92$, p=0,087
ОНМК в анамнезе, n (%)	45 (16,2)	15(8,8)	$\chi^2=4,99$; p=0,025
Некоронарогенные заболевания сердца (кардиомиопатии, пороки сердца) , n (%)	24 (8,9)	22 (12,9)	$\chi^2=2,09$; p=0,15
Патология опорно-двигательной системы, n (%)	171(61,7)	99(58,2)	$\chi^2=0,54$; p=0,46
Ожирение, n (%)	118(42,6)	82(48,2)	$\chi^2=1,35$; p=0,24
Анемия, n (%)	70 (25,3)	22(12,9)	$\chi^2=9,80$; p=0,0017
Патология щитовидной железы, n (%)	49(17,7)	22(12,9)	$\chi^2=2,09$; p=0,15
Хронические неспецифические заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), n (%)	35(12,6)	12(7,1)	$\chi^2=3,48$; p=0,06
Язвенная болезнь, n (%)	11(3,9)	16(9,4)	$\chi^2=5,49$; p=0,019
Заболевания соединительной ткани, n (%)	13(4,7)	6 (3,5)	p=0,73
Вирусный гепатит в анамнезе, n (%)	8(2,9)	3(1,8)	p=0,34
Общее количество нозологий (Me (IQR), ед.)	6 (5;8)	5 (3;6)	p<0,0001
ИК Чарлсон без учета возраста (Me (IQR), баллы)	3 (2;4)	2 (1;3)	p<0,0001
ИК Чарлсон (Me (IQR), баллы)	6 (5;7)	5 (4;6)	p<0,0001
ИК Чарлсон мод. без учета возраста (Me (IQR), баллы)	4 (3;5)	3 (1;4)	p<0,0001
ИК Чарлсон мод. (Me (IQR), баллы)	7 (6;8)	5 (4;6)	p<0,0001
Высокая коморбидность (ИК более 6 баллов), n (%)	201 (72,6)	54 (19,5)	$\chi^2=71,6$; p<0,0001

Примечания. АГ – артериальная гипертензия, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИК – индекс коморбидности, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий, ФК – функциональный класс, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Пациенты пожилого и старческого возраста с ХБП характеризовались сердечно-сосудистой коморбидностью: артериальная гипертензия наблюдалась у 268 (96,8%), хроническая сердечная недостаточность – у 227 (81,9%), ишемическая болезнь сердца – у 221 (79,8%). В анамнезе инфаркт миокарда присутствовал у 97 (35%), чрескожное коронарное вмешательство / аортокоронарное шунтирование – у 339 (14,1%) пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП. Обращает внимание, что 195 (70,4%) пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП имели три и более сердечно-сосудистых патологии.

При анализе структуры коморбидности, у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП по сравнению с больными без ХБП чаще наблюдалась ХСН ($p < 0,0001$), причем с более высоким функциональным классом ($p = 0,004$).

Также у пациентов с ХБП пожилого и старческого возраста по сравнению с больными без ХБП чаще наблюдалась ишемическая болезнь сердца ($p = 0,0004$) (в том числе инфаркт миокарда в анамнезе), фибрилляция предсердий ($p = 0,0001$) (в том числе постоянная форма), острое нарушение мозгового кровообращения ($p = 0,025$).

Сахарный диабет 2 типа наблюдался у каждого четвертого пациента пожилого и старческого возраста с ХБП (73;26,4%).

Анемия чаще была диагностирована у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП по сравнению с больными без ХБП: 70 (25,3%) и 22 (12,9%), соотв., $\chi^2 = 9,80$, $p = 0,0017$. Обращает внимание значимая разница между частотой анемии в зависимости от стадии ХБП: чем тяжелее стадии ХБП, тем чаще диагностировалась анемия (не наблюдалось значимых различий только между 2 и 3а стадиями ХБП, $p = 0,09$) (Рисунок 3.3).

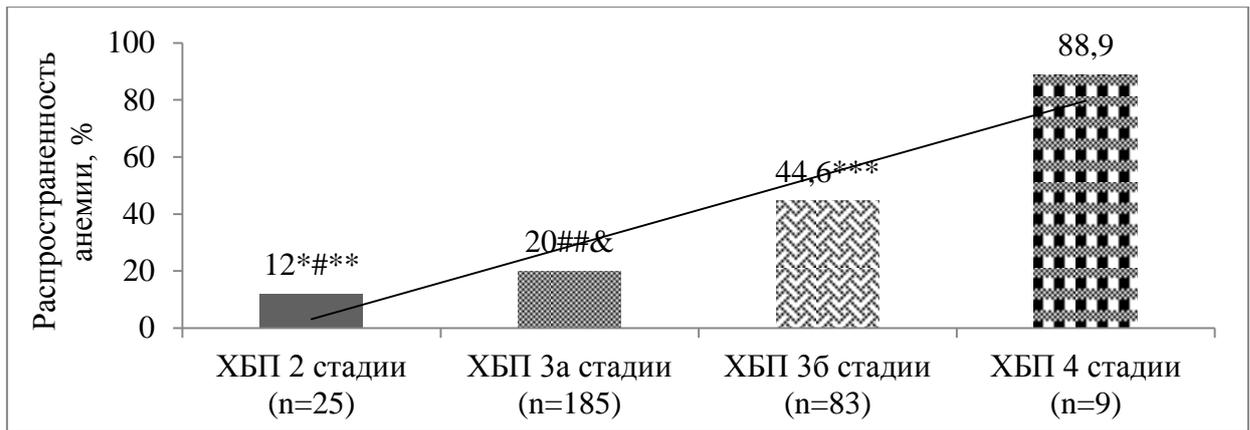


Рисунок 3.3 – Распространенность анемии у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от стадии ХБП

Примечания. * – $p=0,09$ сравнение ХБП 2 и 3а стадии; # – $p=0,007$ сравнение ХБП 2 и 3б стадии; ** – $p<0,0001$ сравнение ХБП 2 и 4 стадии; ## – $p=0,03$ сравнение ХБП 3а и 3б стадии; & – $p=0,01$ сравнение ХБП 3а и 4 стадии; *** – $p=0,002$ сравнение ХБП 3б и 4 стадии. ХБП – хроническая болезнь почек

Наличие заболеваний почек в анамнезе отмечали только 67 (22,2%) пациентов с ХБП, причем, чаще всего наблюдалась мочекаменная болезнь (53; 17,5%), хронический пиелонефрит (64; 21,2%) и их сочетание, гломерулонефриты наблюдались у 15 (4,9%) пациентов. Заключение о наличии хронического пиелонефрита делали на основании медицинской документации, обострений в период обследования не было.

В структуре коморбидности обращает внимание высокая распространенность патологии опорно-двигательного аппарата у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, что может приводить к частому использованию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

В целом, общее количество нозологий у пациентов с ХБП было больше, чем у пациентов без ХБП: 6 (5;8) и 5(3;6) нозологий, соотв., $p<0,0001$.

В ходе работы при расчете ИК Чарлсон в параметр «умеренная, тяжелая болезнь почек» дополнительно включали хроническую болезнь почек, при этом количество баллов для параметра патологии почек не менялось. На разработанный модифицированный индекс коморбидности Чарлсон был получен патент на изобретение (патент № RU 2706975 С1).

У пациентов с ХБП отмечался более высокий ИК Чарлсон, как модифицированный (с учетом баллов при наличии ХБП), так и не модифицированный по сравнению с пациентами без ХБП ($p < 0,0001$). Причем, ИК Чарлсон увеличивался при прогрессировании ХБП (Рисунок 3.4).

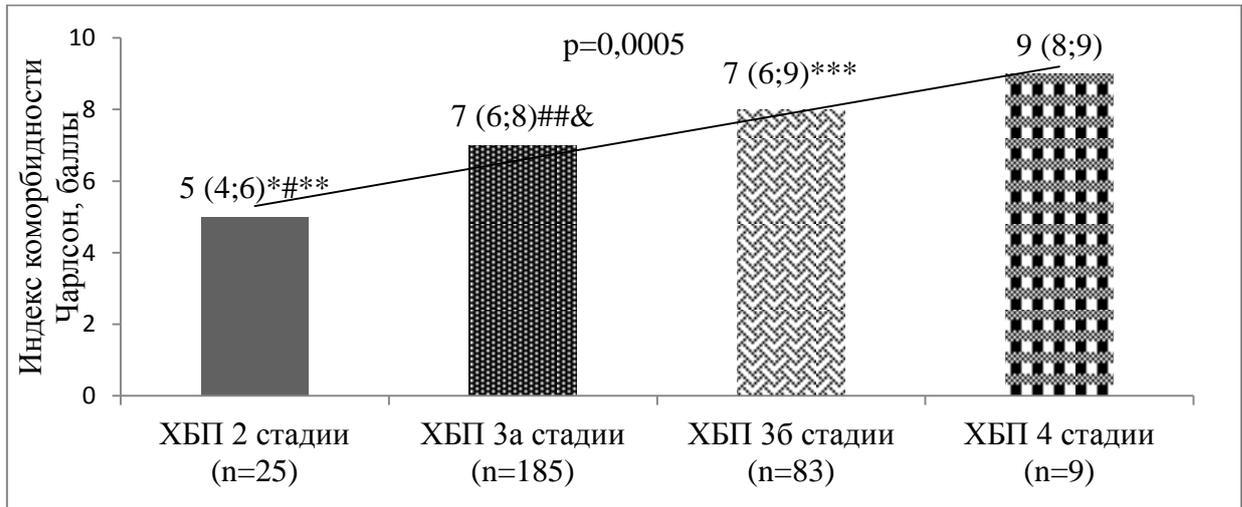


Рисунок 3.4 – Индекс коморбидности Чарлсон (модифицированный) у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от стадии ХБП

Примечания. * – $p=0,0002$ сравнение ХБП 2 и 3а стадии; # – $p < 0,0001$ сравнение ХБП 2 и 3б стадии; ** – $p=0,0009$ сравнение ХБП 2 и 4 стадии; ## – $p=0,02$ сравнение ХБП 3а и 3б стадии; & – $p=0,01$ сравнение ХБП 3а и 4 стадии; *** – $p=0,14$ сравнение ХБП 3б и 4 стадии. ХБП – хроническая болезнь почек

Высокая коморбидность (ИК Чарлсон более 6 баллов) наблюдалась у 201 (72,6%) пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП, что значительно чаще, чем у пациентов без ХБП ($p < 0,0001$).

При сравнении ИК Чарлсон и модифицированного ИК Чарлсон, при котором в качестве «почечного параметра» включена ХБП, диагностированная согласно критериям KDIGO (2012), модифицированный ИК обладал большей чувствительностью при определении смертности в течение года по сравнению с аналогом: чувствительность – 73,7%, специфичность – 66,7% ($AUC=0,65$); $p=0,001$ для модифицированного ИК; чувствительность – 55,3%, специфичность – 69% ($AUC=0,65$); $p=0,001$ для немодифицированного ИК.

Увеличение ИК Чарлсон более 6 баллов было ассоциировано с риском смерти в течение года у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией (ОР 4,7; 95% ДИ 1,4–15,2; $p=0,01$ против ОР 1,6; 95% ДИ 0,78–3,35; $p=0,02$ при оригинальном ИК) (Рисунок 3.5).

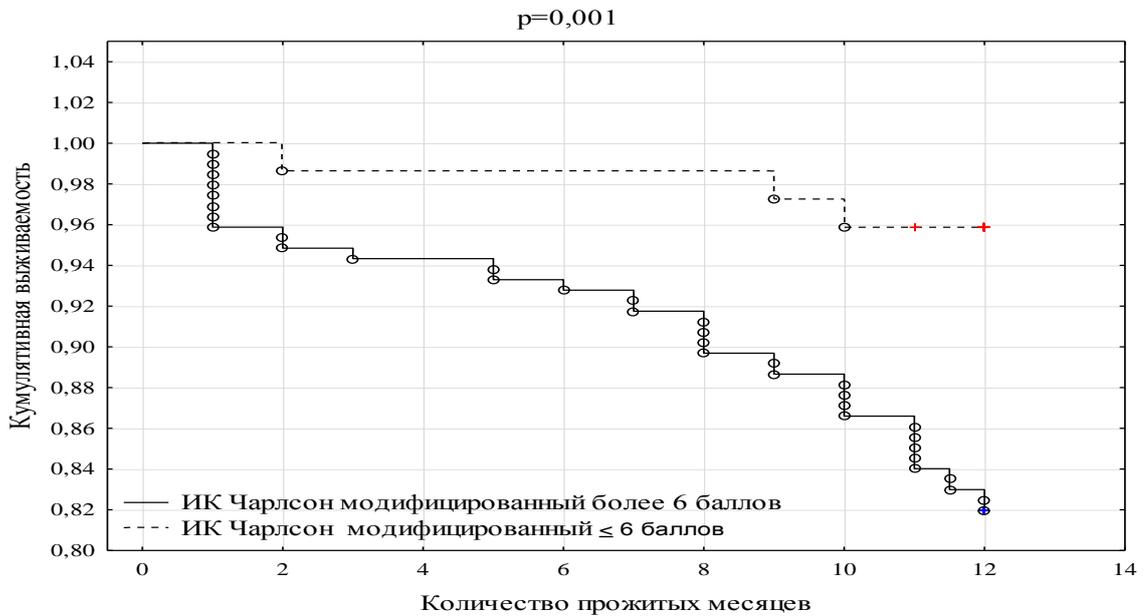


Рисунок 3.5 – Кумулятивная выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек в зависимости от коморбидности

Примечание. ИК – модифицированный индекс коморбидности Чарлсон

Резюме

Пациенты пожилого и старческого возраста с ХБП характеризуются высокой коморбидностью, которая ассоциирована со снижением функции почек и неблагоприятным прогнозом пациентов. В структуре сердечно-сосудистой коморбидности у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП по сравнению с пациентами без ХБП чаще наблюдалась ХСН ($p<0,0001$), ИБС ($p=0,0004$) (в том числе инфаркт миокарда в анамнезе), фибрилляция предсердий ($p=0,0001$) (в том числе постоянная форма), анемия ($p=0,0017$), ОНМК ($p=0,025$). Использование модифицированного индекса коморбидности Чарлсон позволяет точнее оценить прогноз для жизни в течение года у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП.

3.1.3 Клинические особенности пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

Клиническая характеристика пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП представлена в Таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Клиническая характеристика пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м².

Симптомы\клинические признаки	Пациенты с ХБП (n=277)	Пациенты без ХБП (n=170)	p, χ^2
Боли за грудиной, n (%)	235 (84,8)	119 (70)	$\chi^2=14,08$; p=0,0002
Одышка при физической нагрузке, n (%)	266 (96,0)	143 (84,1)	$\chi^2=19,22$; p<0,0001
Слабость, утомляемость, n (%)	255 (96,8)	128(75,3)	$\chi^2=24,13$; p<0,0001
Перебои в работе сердца, сердцебиение, n (%)	138 (49,8)	64 (37,6)	$\chi^2=6,3$; p=0,01
Периферические отеки, n (%)	131 (47,3)	63 (31,1)	$\chi^2=4,49$; p=0,03
Головная боль, n (%)	155 (55,6)	85 (50)	$\chi^2=1,5$; p=0,22
Хрипы в легких, n (%)	45 (16,2)	18 (10,6)	$\chi^2=2,78$; p=0,09
Тест 6-минутной ходьбы, (Me (IQR), м)	302 (290;380)	333 (295;400)	p=0,004
САД (M \pm SD, мм рт.ст.)	146,9 \pm 25,1	144,5 \pm 25,6	p=0,6
ДАД (M \pm SD, мм рт.ст.)	88,3 \pm 11,9	85,9 \pm 12,7	p=0,3
ЧСС (M \pm SD, уд. в мин.)	76,4 \pm 12,6	74,3 \pm 10,9	p=0,2
ЧДД (M \pm SD, в мин.)	18,0 \pm 1,7	17,9 \pm 1,1	p=0,9

Примечания. ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений

Жалобы и данные, полученные при осмотре пациентов с ХБП, обусловлены особенностями коморбидности (более частым наличием ХСН, ИБС, ФП). У пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП по сравнению с больными без ХБП чаще наблюдались боли за грудиной, одышка при физической нагрузке, слабость, утомляемость, перебои в работе сердца и сердцебиение; при осмотре чаще выявлялись отеки ($\chi^2=4,49$, $p=0,03$).

При наличии ХСН пациенты с ХБП имели более низкие показатели теста 6-минутной ходьбы по сравнению с пациентами пожилого и старческого возраста без ХБП: 302 (290;380) и 333 (295;400) м, соотв., $p=0,004$. При анализе между стадиями ХБП значимых различий выявлено не было, однако при сравнении 2 стадии и 3а стадии ХБП наблюдалась разница в результатах теста 6-минутной ходьбы: 358 (303;410) и 306 (290;380) м, соотв., $p=0,03$.

Лабораторные показатели пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП представлены в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Лабораторные показатели пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м²

Показатели	Пациенты с ХБП (n=277)	Пациенты без ХБП (n=170)	p
Гемоглобин (M±SD, г/л)	133,6±19,9	138,1±19,2	0,02
Эритроциты (Me (IQR), *10 ¹² /л)	4,5(3,9;4,8)	4,6(4,3;4,9)	0,04
Лейкоциты (Me (IQR), *10 ⁹ /л)	7,0(5,6;8,6)	6,6(5,1;8,3)	0,2
Нейтрофилы (Me (IQR), *10 ⁹ /л)	4,3(3,3;5,7)	3,9(3,1;5,2)	0,11
Лимфоциты (Me (IQR), *10 ⁹ /л)	1,8 (1,4;2,2)	1,6 (1,3;2,5)	0,94
Моноциты (Me (IQR), *10 ⁹ /л)	0,4(0,3;0,6)	0,4(0,3;0,6)	0,5
Эозинофилы (Me (IQR), *10 ⁹ /л)	0,07(0;0,15)	0,07(0;0,17)	0,73

Продолжение Таблицы 3.3

Показатели	Пациенты с ХБП (n=277)	Пациенты без ХБП (n=170)	p
N/L ratio, Me (IQR)	2,5(1,8;3,5)	2,3(1,8;3,4)	0,4
Eo/Leu ratio, Me (IQR)	0,02(0,01;0,10)	0,03(0,01;0,17)	0,04
M/L ratio, Me (IQR)	0,24(0,16;0,35)	0,25(0,18;0,37)	0,49
Тромбоциты (Me (IQR), *10 ⁹ /л)	219(188;267)	227,5(199,5;258)	0,74
СОЭ (Me (IQR), мм/ч)	13(6;25)	11(5;21)	0,11
Глюкоза крови (Me (IQR), ммоль/л)	5,9(5,2;7,0)	5,8(5,0;7,1)	0,41
Общий белок (M±SD, г/л)	69,1±6,6	68,5±7,3	0,51
Общий холестерин (Me (IQR), ммоль/л)	4,9(4,4;5,7)	5,1(4,5;5,9)	0,05
Триглицериды (Me (IQR), ммоль/л)	1,2(0,87;1,71)	1,01(0,5;1,78)	0,02
Na (M±SD, ммоль/л)	141,2±4,8	141,8±3,9	0,43
K (M±SD, ммоль/л)	4,6±0,6	4,5±0,5	0,36
Мочевина (Me (IQR), ммоль/л)	7,2(5,7;9,1)	5,4(4,6;7,1)	<0,0001
Креатинин, (Me (IQR), мкмоль/л)	106,5 (93,3;123,9)	83(76;90,1)	<0,0001
рСКФ (Me (IQR), мл/мин/1,73м ²)	50(42;55)	71,8(65;80,2)	<0,0001
Фибриноген, (Me (IQR), г/л)	3,3(2,9;4,0)	3,3(2,9;4,2)	0,73

Примечания. СОЭ – скорость оседания эритроцитов, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, N/L ratio – отношение нейтрофилов к лимфоцитам, Eo/Leu ratio – отношение эозинофилов к лейкоцитам, M/L ratio – моноцитов к лимфоцитам

У пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией с хронической болезнью почек по сравнению с пациентами без хронической болезни почек наблюдались более низкие показатели гемоглобина (p=0,02) и эритроцитов крови (p=0,04). Причем, показатели гемоглобина зависели от тяжести хронической болезни почек (Рисунок 3.6).

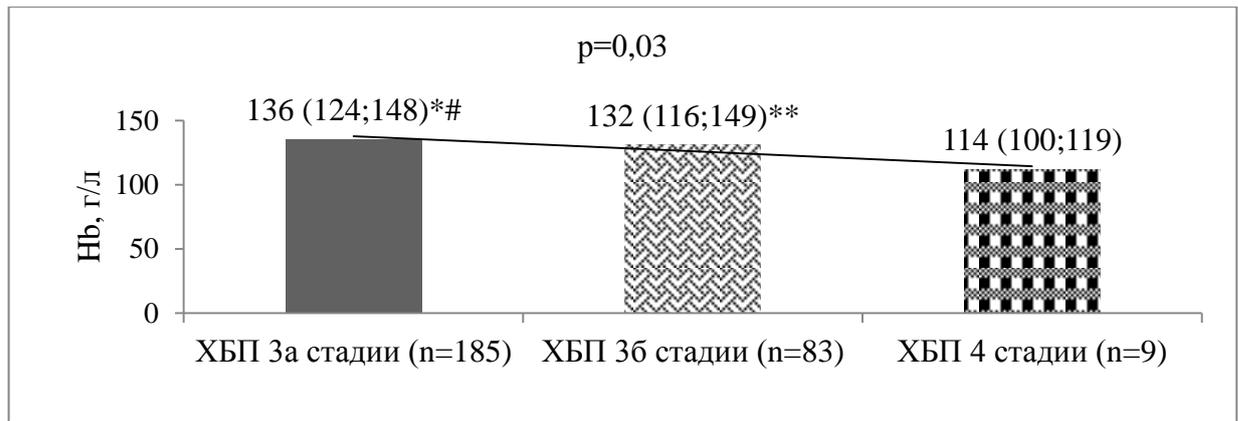


Рисунок 3.6 – Показатели гемоглобина сыворотки крови у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от стадии ХБП

Примечания.* – $p=0,19$ сравнение ХБП 3а и 3б стадии; #– $p=0,001$ сравнение ХБП 3а и 4 стадии; **– $p=0,009$ сравнение ХБП 3б и 4 стадии. ХБП – хроническая болезнь почек, Hb – гемоглобин

При анализе индексов крови в зависимости от наличия ХБП, наблюдались более низкие значения отношения Eo/Leu у пациентов с ХБП по сравнению с пациентами без ХБП: $0,02(0,01;0,10)$ и $0,03(0,01;0,17)$, $p=0,04$.

При оценке прогностической ценности индексов крови у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП выявлено, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам более 3,88 ассоциировано со смертностью в течение года (чувствительность – 50%, специфичность – 83,5% ($AUC=0,67$); $p=0,002$) (Рисунок 3.7).

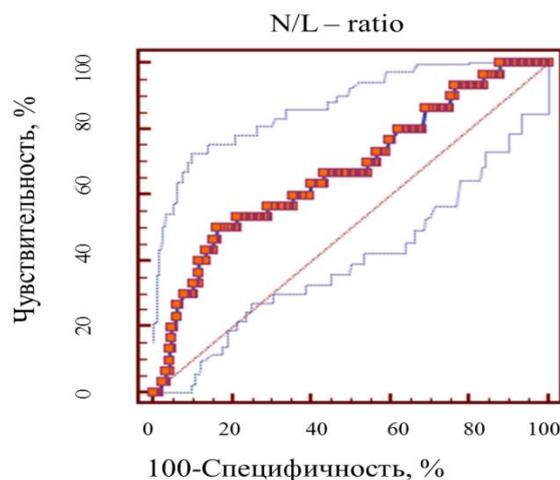


Рисунок 3.7 – Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (N/L ratio) крови у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек при прогнозировании годовой летальности

Отношение моноцитов к лимфоцитам более 0,23 определяло прогноз годовой летальности у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП (чувствительность – 92,9%, специфичность – 52,2% (AUC=0,71); $p < 0,0001$) (Рисунок 3.8).

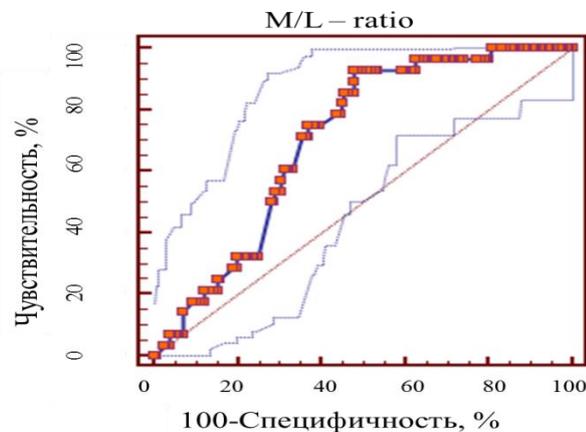


Рисунок 3.8 – Отношение моноцитов к лимфоцитам (M/L ratio) крови у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек при прогнозировании годовой летальности.

Увеличение отношения моноцитов к лимфоцитам (M/L ratio) крови более 0,23 ассоциировано с риском годовой летальности у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП (ОР 9,8; 95% ДИ 2,83–33,97; $p = 0,0004$) (Рисунок. 3.9).

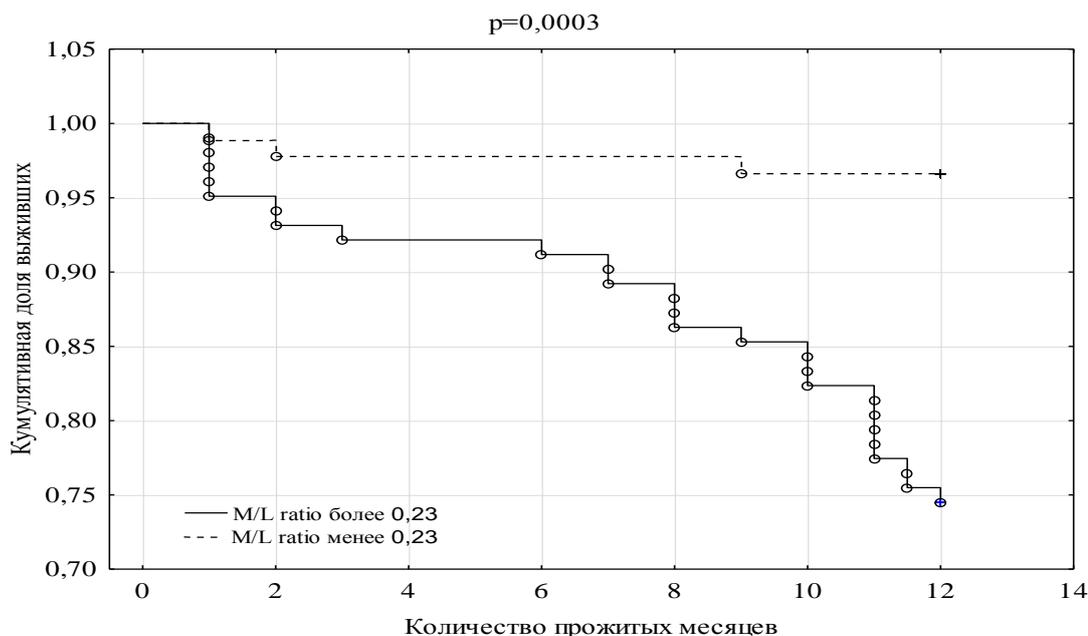


Рисунок 3.9 – Кумулятивная выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек в зависимости от отношения моноцитов к лимфоцитам (M/L ratio) крови

Отмечались различия липидного обмена у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП: более высокие триглицериды ($p=0,02$) по сравнению с больными без ХБП. Более половины пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП имели гиперхолестеринемию (171; 61,7%), гипертриглицеридемия наблюдалась у 62 (22,4%) пациентов.

Обращает внимание превышение калия сыворотки крови более 4,5 ммоль/л у половины пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП (139; 47,3%), у каждого пятого (54, 19,5%) – уровень калия сыворотки превышал 5 ммоль/л.

Также отмечалось увеличение концентрации калия в сыворотке при прогрессировании ХБП (Рисунок 3.10).

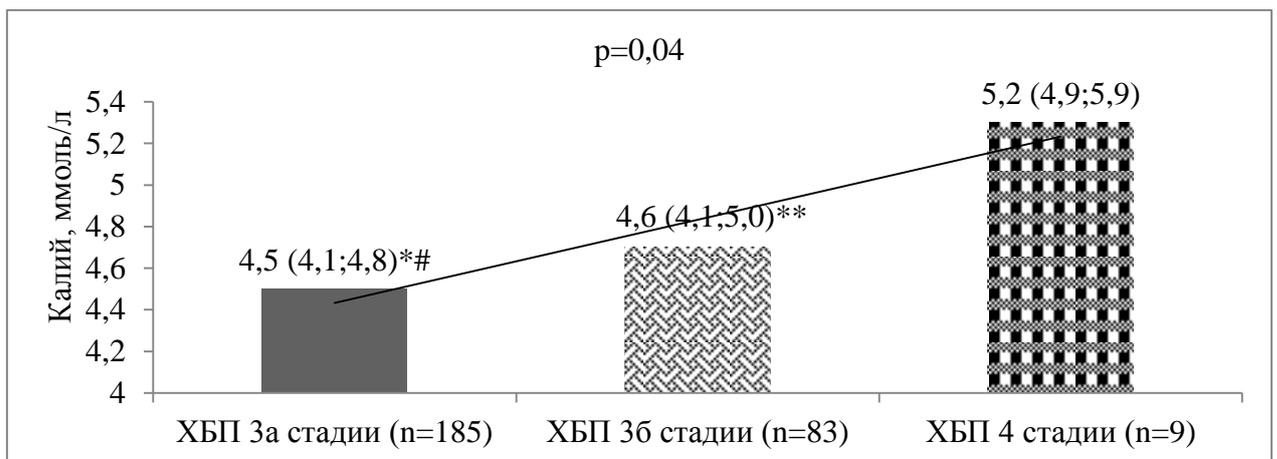


Рисунок 3.10 – Показатели калия сыворотки крови у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от стадии ХБП

Примечания. * – $p=0,08$ сравнение ХБП 3а и 3б стадии; # – $p=0,002$ сравнение ХБП 3а и 4 стадии; ** – $p=0,02$ сравнение ХБП 3б и 4 стадии. ХБП – хроническая болезнь почек

Альбуминурия/протеинурия наблюдалась только у каждого пятого пациента с ХБП (62; 20,5%) (Рисунок 3.11).

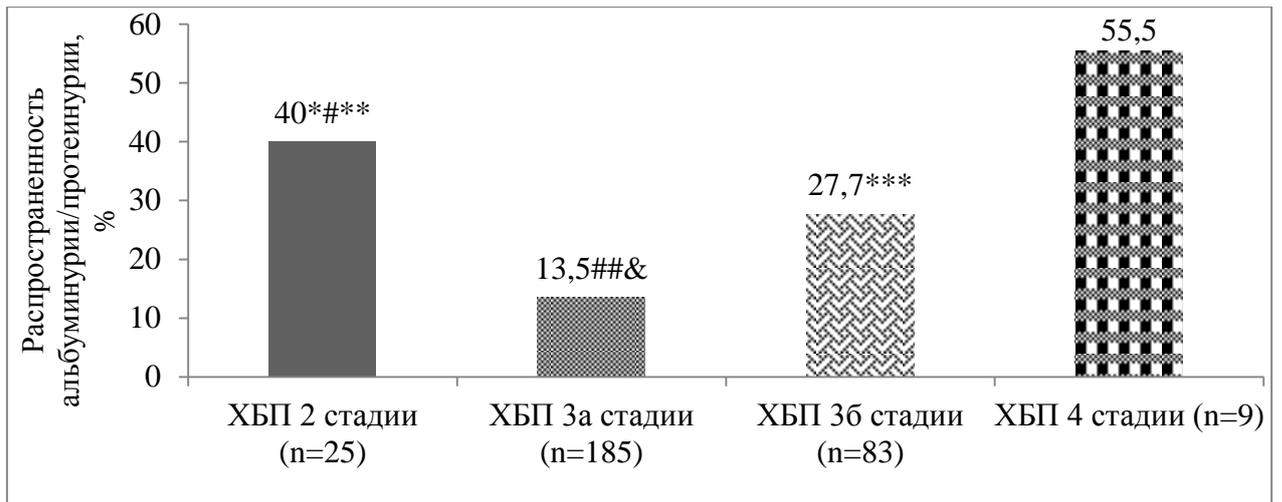


Рисунок 3.11 – Распространенность альбуминурии/протеинурии у

пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от стадии ХБП

Примечания. * – $p=0,01$ сравнение ХБП 2 и 3а стадии; #– $p=0,58$ сравнение ХБП 2 и 3б стадии; **– $p=0,26$ сравнение ХБП 2 и 4 стадии; ##– $p=0,005$ сравнение ХБП 3а и 3б стадии; &– $p=0,005$ сравнение ХБП 3а и 4 стадии; *** $p=0,09$ сравнение ХБП 3б и 4 стадии. ХБП – хроническая болезнь почек

Структурно-функциональные параметры сердца пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП представлены в Таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Структурно-функциональные параметры сердца пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП с рСКФ менее $60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$

Показатели	Пациенты с ХБП (n=277)	Пациенты без ХБП (n=170)	p
Восходящий отдел аорты (M±SD, мм)	34,1±3,7	33,2±2,9	0,09
Диаметр левого предсердия (ЛП) (M±SD, мм)	41,9±6,3	41,6±5,4	0,54
Индекс ЛП (Me (IQR), мм/ $1,73\text{м}^2$)	22,0 (19,8;24,1)	21,5 (19,8;23,5)	0,28
Диаметр правого предсердия (ПП) (M±SD, мм)	41,9±7,5	38,5±5,7	0,11
Индекс ПП (Me (IQR), мм/ $1,73\text{м}^2$)	20,4 (18,3;23,8)	19,7 (18,1;21,8)	0,14
Диаметр правого желудочка (M±SD, мм)	27,7±4,7	26,5±5,1	0,07
Фракция выброса ЛЖ (Me (IQR), %)	56(49;62)	55(48;61)	0,5

Продолжение Таблицы 3.4

Показатели	Пациенты с ХБП (n=277)	Пациенты без ХБП (n=170)	p
Конечный диастолический размер (Me (IQR), мм)	51,2(47;56)	52 (48,5;56,9)	0,05
Толщина межжелудочковой перегородки (Me (IQR) мм)	12,0 (11;13,9)	12,0 (11;13,2)	0,97
Толщина задней стенки левого желудочка (Me (IQR), мм)	12,0 (11;13,1)	12,2 (11;13,9)	0,32
Индекс массы миокарда левого желудочка (Me (IQR), г/м ²)	130 (104;156,4)	131 (110;162)	0,12
Относительная толщина стенки левого желудочка, Me (IQR)	0,46 (0,42;0,52)	0,46 (0,42;0,51)	0,55
Типы геометрии левого желудочка (ЛЖ):			
-концентрическое ремоделирование ЛЖ, n (%)	8 (2,8) 51 (18,4)	4 (2,3) 33 (19,4)	0,91 0,79
-концентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%)	150 (54,1)	90 (52,9)	0,8
-эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%)	67 (24,2)	44 (25,9)	0,67
Легочная гипертензия, n (%)	84 (30,3)	49 (28,8)	0,74
Диастолическая дисфункция, n (%)	216 (77,9)	126 (74,1)	0,35
Митральная регургитация, n (%)	189 (68,2)	92 (54,1)	0,003
Трикуспидальная регургитация, n (%)	130 (46,9)	69 (40,6)	0,19
Аортальная регургитация, n (%)	88 (31,8)	38 (20,5)	0,03

Примечания. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП–хроническая болезнь почек

При анализе структурно-функциональных параметров сердца у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП по сравнению с пациентами без ХБП чаще наблюдалась митральная регургитация ($p=0,003$) и аортальная регургитация ($p=0,03$).

У более половины пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП наблюдалась концентрическая гипертрофия левого желудочка (150; 54,1%), у 67 (24,2%) пациентов – эксцентрическая гипертрофия. Типы ремоделирования у пациентов пожилого и старческого возраста не различались в зависимости от наличия ХБП ($p > 0,05$) (Таблица 3.4).

Фракция выброса левого желудочка у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия ХБП не различалась ($p=0,5$). Сохраненную фракцию выброса левого желудочка имели 194 (70%) промежуточную – 60 (21,7%), низкую – 23 (8,3%) пациента пожилого и старческого возраста с ХБП.

Диаметр левого предсердия, превышающий норму, наблюдался у большинства пациентов независимо от наличия ХБП: у 195 (70%) пациентов с ХБП и 121 (71%) без ХБП ($\chi^2=0,03$, $p=0,86$). Умеренное и выраженное увеличение диаметра ЛП наблюдалось у 113 (40,7%) пациентов с ХБП и 66 (38,%) – без ХБП ($\chi^2=0,17$, $p=0,67$). При анализе индекса ЛП, увеличение размеров наблюдалось значимо чаще у пациентов с ХБП, чем у пациентов без ХБП: 80 (28,9%) и 26 (15%), соотв., $\chi^2=10,75$, $p=0,001$. Увеличение правого желудочка выявлено у 95 (34,3%) пациентов с ХБП и 55 (32,3%) без ХБП ($\chi^2=0,18$, $p=0,67$), правого предсердия – 36 (12,9%) пациентов с ХБП и 20 (11,8%) – без ХБП ($\chi^2=0,15$, $p=0,7$).

Резюме

Жалобы и клиническая симптоматика пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП обусловлены коморбидностью пациентов. Обращает внимание более тяжелое течение ХСН при наличии ХБП. При ХБП наблюдались более низкие показатели гемоглобина и эритроцитов, более высокий уровень триглицеридов, присутствовала альбуминурия/протеинурия. Обращает внимание наличие гиперкалиемии более 5 ммоль/л у каждого пятого пациента пожилого и старческого возраста с ХБП. При анализе прогностического значения индексов крови наибольшая чувствительность (92,9%) при специфичности 52,2% была определена для отношения моноцитов к лимфоцитам (M/L ratio более 0,23), наряду со значимым риском смерти в течение года у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП. При анализе структурно-функциональных

параметров сердца у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП наблюдалось увеличение индекса ЛП, более частое наличие митральной и аортальной регургитации по сравнению с пациентами без ХБП.

3.1.4 Нутритивный статус пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

Проводился анализ нутритивного статуса пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП с оценкой индекса массы тела и процентного соотношения жировой и тощей массы тела (Таблица 5).

Таблица 3.5 – Нутритивный статус пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП

Показатели	Пациенты с ХБП (n=277)	Пол		
		Мужчины (n=107)	Женщины (n=170)	p
ИМТ, (Ме (IQR), кг/м ²)	29,1 (26;33,1)	27,7 (25,7;31)	29,9 (26,8;34)	0,002
Низкий ИМТ, n (%)	11 (3,9)	4 (3,7)	7 (4,1)	$\chi^2=0,03$; p=0,87
Нормальный вес, n (%)	37 (13,3)	17 (15,9)	20 (11,8)	$\chi^2=0,96$; p=0,33
Избыточный вес, n (%)	111 (40,1)	52 (48,6)	59 (34,7)	$\chi^2=5,28$; p=0,02
Ожирение, n (%)	118 (42,6)	34 (31,8)	84 (49,4)	$\chi^2=8,35$; p=0,004
ООВ (M±SD, л)	38,3±6,2	42,6±5,9	35,6±4,7	<0,0001
ТМТ (M±SD, кг)	52,5±8,5	58,4±8,2	48,8±6,5	<0,0001
Индекс ТМТ (M±SD, кг/м ²)	19,1±2,8	20,1±3,2	18,5±2,3	<0,0001
%ТМТ (M±SD, %)	64,4±6,9	70,2±4,9	60,7±5,3	<0,0001
ЖМТ (Ме(IQR), кг)	28,6 (23,1;35,7)	25,5 (21,1;30,8)	31,7 (25,4;38,8)	<0,0001
Индекс ЖМТ (Ме(IQR), кг/м ²)	10,4(8,2;13,1)	8,6(7,1;10,1)	11,8 (9,6;14,6)	<0,0001

Продолжение Таблицы 3.5

Показатели	Пациенты с ХБП (n=277)	Пол		
		Мужчины (n=107)	Женщины (n=170)	p
%ЖМТ (Me(IQR), %)	42,6 (35,3;48,2)	32,9 (30,4;36,9)	48,1 (42,8;53,0)	<0,0001
*%ЖМТ (Me(IQR), %)	39,7 (30,5;45,9)	30(24,6;42,0)	41 (33,1;46,0)	0,02

Примечания. ИМТ – индекс массы тела, ЖМТ – жировая масса тела, ООВ – общий объем воды тела, ТМТ – тощая масса тела, ХБП – хроническая болезнь почек.* –%ЖМТ (метод биоэлектрического импеданса, n=110)

При анализе нутритивного статуса пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП избыточная масса тела наблюдалась у 111(40,1%) пациентов, ожирение – у 118 (42,6%). При анализе степени ожирения более половины имели степень 1 (70; 59,3%), каждый четвертый (30;25,4) – степень 2, 18 (15,3%) – степень 3 среди пациентов с ХБП с ожирением. У женщин был более высокий ИМТ (p=0,002) и чаще наблюдалось ожирение, чем у мужчин ($\chi^2=8,35$, p=0,004).

Низкий вес наблюдался у 11 (3,9%) пациентов, в том числе у двух пациентов (0,72%) с ХБП – дефицит массы тела (ИМТ < 18,5 кг/м²).

При анализе состава тела у всех (100%) пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП наблюдалось увеличение содержание жировой ткани: у 5 (1,8%) пациентов индекс ЖМТ был расценен как пограничный, у 272 (98,2%) – как ожирение, что характеризует «саркопеническое» ожирение у данной когорты пациентов. Причем, у женщин значимо были снижены показатели общего объема воды тела и тощей массы (ТМТ, индекс ТМТ, %ТМТ) и увеличены показатели жировой массы (ЖМТ, индекс ЖМТ, %ЖМТ, в том числе измеренный методом биоэлектрического импеданса) по сравнению с мужчинами.

При анализе нутритивного статуса в зависимости от стадии ХБП различий не наблюдалось (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Нутритивный статус пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от стадии хронической болезни почек

Показатели	Пациенты с ХБП (n=277)			
	ХБП 3а стадии (n=185)	ХБП 3б стадии (n=83)	ХБП 4 стадии (n=9)	p
ИМТ, кг/м ²	29,2 (25,9;33)	28,7 (26;32)	35,1 (26;33,1)	0,32
Низкий ИМТ, n (%)	9 (4,9)	2 (2,4)	0	-
Нормальный вес, n (%)	27 (14,6)	9 (10,8)	1 (11,1)	0,45
Избыточный вес, n (%)	68 (36,8)	40 (48,2)	3 (33,3)	0,11
Ожирение, n (%)	81 (43,8)	32 (38,6)	5 (55,6)	0,42
ООВ (Ме(IQR), л)	37,9 (34,6;42,2)	37,2 (33,7;41,5)	42,2 (36,3;45,8)	0,15
ТМТ, (Ме(IQR), кг)	51,9 (47,3;57,8)	50,9 (46,1;57,4)	57,8 (49,7;62,7)	0,28
Индекс ТМТ (Ме(IQR), кг/м ²)	18,9 (17,5;20,6)	18,4 (17,4;20,4)	19,0 (17,6;24,2)	0,27
%ТМТ, (Ме(IQR), %)	65,8 (58,9;69,3)	63,0 (59,4;68,8)	61,8 (56,5;66,0)	0,41
ЖМТ, (Ме(IQR), кг)	29 (21,8;35,9)	28,4 (23,3;33,6)	35,3 (27,1;47,8)	0,46
Индекс ЖМТ (Ме(IQR), кг/м ²)	10,2(7,9;13,3)	10,4(8,6;12,3)	12,6(10,6;17,4)	0,32
%ЖМТ (Ме(IQR), %)	41 (34,6;48)	43,5 (35,3;48,4)	45,8(42,8;55,8)	0,33
*%ЖМТ (Ме(IQR), %)	39,7 (30,5;45,9)	39,4(30;46)	41,0 (18,2;56,0)	0,9

Примечания. ИМТ – индекс массы тела, ЖМТ – жировая масса тела, ООВ – общий объем воды тела, ТМТ – тощая масса тела, ХБП – хроническая болезнь почек. * – %ЖМТ (метод биоэлектрического импеданса, n=110)

Для пациентов пожилого и старческого возраста характерно увеличение процентного содержание жировой массы (42,6 (35,3;48,2) и 38,4 (32,9;44,8) %, соотв., p=0,0002), снижение показателей тощей массы (тощей массы тела, индекса тощей массы тела, процентного содержание тощей массы) и общего объема воды тела (38,3±6,2 и 40,9±6,8 л, соотв., p<0,0001) по сравнению с пациентами без ХБП (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Нутритивный статус пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП

Показатели, Me (IQR)	Пациенты с ХБП (n=277)	Пациенты без ХБП(n=170)	p
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ² (Me(IQR))	29,1 (26;33,1)	29,7 (26,1;33,2)	0,44
Низкий ИМТ, n (%)	11 (3,9)	2 (1,2)	0,07
Нормальный вес, n (%)	37 (13,3)	33(19,4)	$\chi^2=2,92$; p=0,09
Избыточный вес, n (%)	111 (40,1)	53(31,2)	$\chi^2=3,59$; p=0,06
Ожирение, n (%), в том числе:	118 (42,6)	82 (48,2)	$\chi^2=1,35$; p=0,24
*степень 1, n (%)	70 (59,3)	53 (64,6)	0,45
*степень 2, n (%)	30 (25,4)	19 (23,2)	0,72
*степень 3, n (%)	18 (15,3)	10 (12,2)	0,54
ООВ (M±SD, л)	38,3±6,2	40,9±6,8	<0,0001
TMT кг (M±SD, кг)	52,5±8,5	55,9±9,3	<0,0001
Индекс TMT (Me(IQR), кг/м ²)	18,6 (17,0;20,6)	19,7 (17,8;21,8)	0,004
%TMT (M±SD, %)	64,4±6,9	66,6±6,4	0,0008
ЖМТ (Me(IQR), кг)	28,6 (23,1;35,7)	27,5 (22,4;34,5)	0,28
Индекс ЖМТ (Me(IQR), кг/м ²)	10,4(8,2;13,1)	10,0(7,8;12,7)	0,13
%ЖМТ (Me(IQR), %)	42,6 (35,3;48,2)	38,4 (32,9;44,8)	0,0002
**%ЖМТ (Me(IQR), %)	39,7 (30,5;45,9)	36,8 (31;43,9)	0,5

Примечания. ИМТ – индекс массы тела, TMT – тощая масса тела, ЖМТ – жировая масса тела, ООВ – общий объем воды тела, ХБП–хроническая болезнь почек.

* – % рассчитан от количества пациентов с ожирением (n=118 –пациенты с ХБП, n=82–пациенты без ХБП)

** – %ЖМТ (метод биоэлектрического импеданса, n=110 –пациенты с ХБП, n=45 –пациенты без ХБП)

Наличие ожирения у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП ассоциировано с более напряженными незрелыми механизмами психологической защиты по типу «отрицания» (36(18;55) и 27(9;45) %-баллы, соотв., p=0,005) и «замещения» (10(0;20) и 0(0;10) %-баллы, соотв., p=0,01) по сравнению с пациентами без ожирения, что говорит о возможной

отстраненности от психотравмирующей ситуации, «пассивной агрессивности» и трудностях социальной адаптации. Пациенты пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП при наличии абдоминального ожирения имели более низкие показатели по шкале качества жизни «социальное функционирование» (SF-36) (37,5 (37,5;50) и 50 (37,5;62,5) баллов, соотв., $p=0,03$) по сравнению с пациентами без абдоминального ожирения.

Наличие ожирения у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП ассоциировано со значимым риском смерти (ОР 2,69; 95% ДИ 1,32–5,51; $p=0,005$) (Рисунок 3.12).

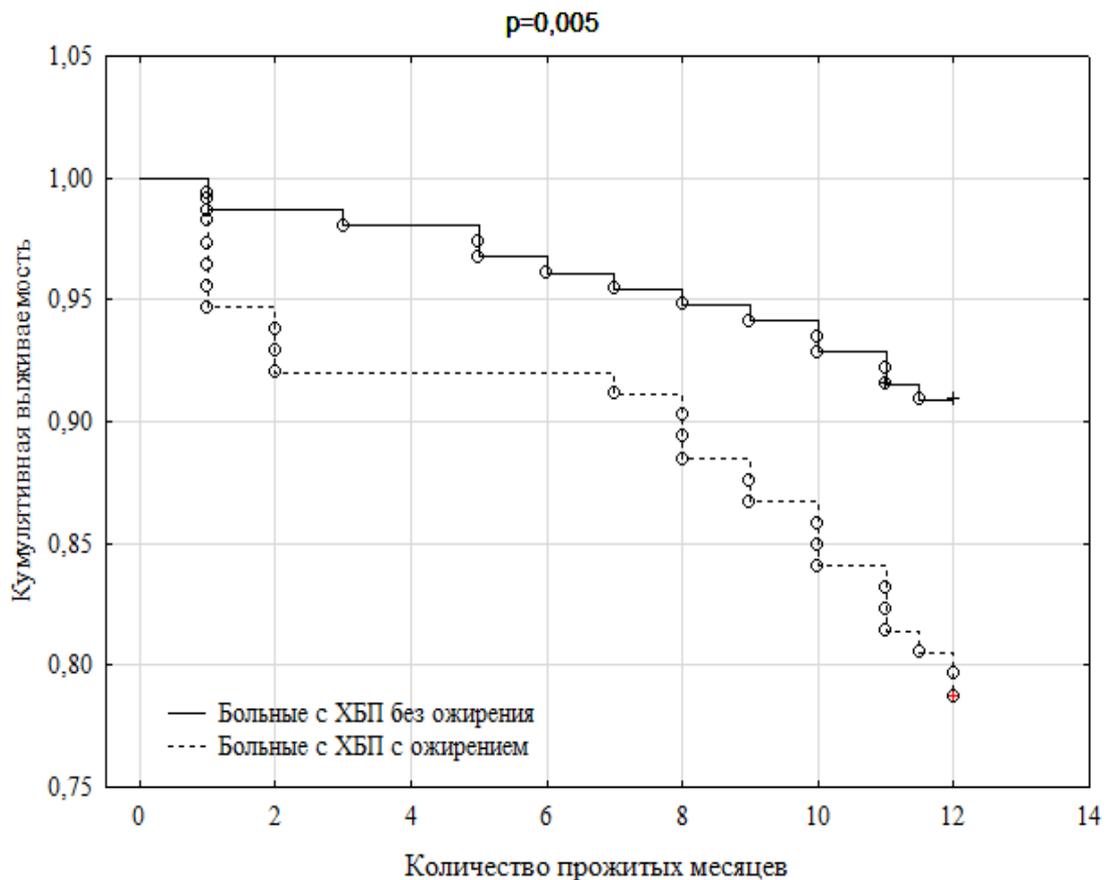


Рисунок 3.12 – Кумулятивная выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП в зависимости от наличия ожирения

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек

При анализе состава тела пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП выявлено, что индекс тощей массы тела менее $20,6 \text{ кг/м}^2$, ассоциирован с более высокой летальностью у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП в течение года (ОР 3,94; 95% ДИ 1,90–8,18; $p=0,0003$); (чувствительность – 52,6%, специфичность – 81,7% ($\text{AUC}=0,67$); $p=0,0015$). (Рисунок 3.13).

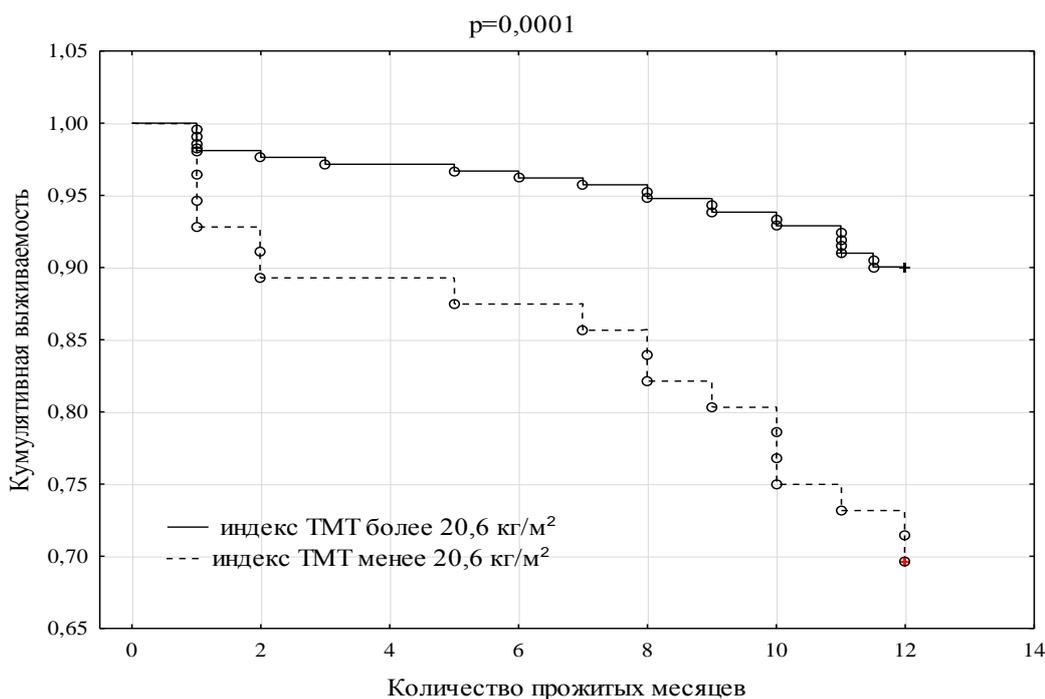


Рисунок 3.13 – Кумулятивная выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП в зависимости от значения индекса ТМТ

Примечания. ТМТ – тощая масса тела, ХБП – хроническая болезнь почек

При проведении скрининга мальнутриции у пациентов пожилого и старческого возраста ($n=447$) согласно шкале MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) высокий риск мальнутриции (2 балла и более) определялся у 16 (5,8%) пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП ($n=277$) и у 10 (4,5%) пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией без ХБП ($n=220$) ($\chi^2=0,17$; $p=0,68$).

Согласно критериям GLIM для диагностики недостаточности питания и Шкале оценки трофологического статуса пациента, недостаточность питания легкой степени наблюдалась у 13 (4,7%) пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП (n=277) и у 6 (3,5%) пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией без ХБП (n=170) (p=0,73). Все пациенты с недостаточностью питания имели старческую астению.

Расчетная скорость клубочковой фильтрации у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП в зависимости от наличия недостаточности питания не различалась: 50,6 (46;55,2) мл/мин/1,73м² для пациентов с недостаточностью питания и 50,2 (42;55) мл/мин/1,73м² для пациентов с нормальным трофологическим статусом, соотв., p=0,65.

У пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП и недостаточностью питания наблюдалось увеличение ИК Чарлсон по сравнению с пациентами с ХБП и нормальным трофологическим статусом: 8 (7;9) и 4,5 (4;5) баллов, соотв., p=0,01 (Рисунок 3.34).

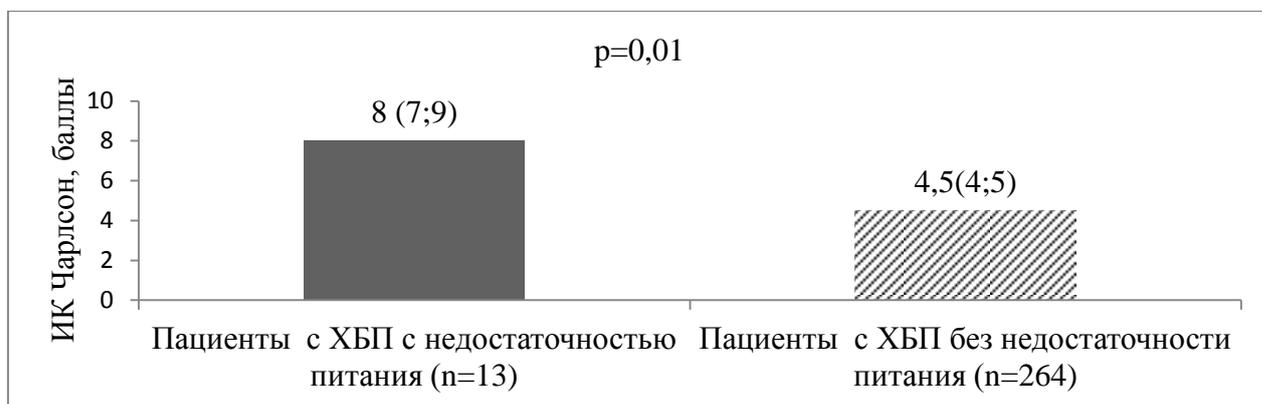


Рисунок 3.14 – Индекс коморбидности Чарлсон у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП в зависимости от наличия недостаточности питания

Примечания. ИК – модифицированный индекс коморбидности Чарлсон, ХБП – хроническая болезнь почек

При анализе личностных особенностей, пациенты с ХБП с недостаточностью питания имели более высокие показатели личностного профиля по шкале ипохондрии (ММРІ) ($78,7 \pm 11,3$ и $67,6 \pm 12,7$ Т-баллов, соотв., $p=0,01$) по сравнению с пациентами с нормальным трофологическим статусом, что ассоциируется с повышенной слабостью и раздражительностью.

Резюме

Пациенты пожилого и старческого возраста с ХБП характеризуются саркопеническим ожирением, более часто наблюдаемом у женщин по сравнению с мужчинами. Наличие ХБП у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией ассоциируется с увеличением процентного содержания жировой массы и снижением показателей тощей массы (тощей массы тела, индекса тощей массы тела, процентного содержания тощей массы) и общего объема воды тела. Увеличение индекса ТМТ более $20,6 \text{ кг/м}^2$ ассоциировано с риском смерти в течение года у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП (ОР 3,94; 95% ДИ 1,90–8,18; $p=0,0003$). Наличие ожирения у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП ассоциировано с нарушением социального функционирования и значимым риском смерти в течение года (ОР 2,69; 95% ДИ 1,32–5,51; $p=0,005$).

Недостаточность питания наблюдается у 13 (4,7%) пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП. Наличие недостаточности питания у пациентов с ХБП пожилого и старческого возраста ассоциируется со старческой астенией, высокой коморбидностью, слабостью и раздражительностью по сравнению с пациентами с нормальным питанием.

3.1.5 Метаболические нарушения у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

Проводился анализ метаболического статуса пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП с оценкой метаболического фенотипа, наличия абдоминального ожирения и метаболического синдрома (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Метаболический статус пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП

Параметры	Пациенты с ХБП (n=227)	Пол		
		Мужчины (n=81)	Женщины (n=146)	p
ОТ (M±SD, см)	101,3±14,9	100,0±13,9	101,9±15,6	0,36
ОТ/рост*100 (M±SD)	61,4±9,8	59,2±9,5	62,7±9,8	0,01
ОТ/ОБ, Me(IQR)	0,95 (0,89;1,03)	0,97 (0,92;1,05)	0,92 (0,87;1,01)	0,03
МЗФ, n (%)	48(21,1)	12 (14,8)	33 (22,6)	$\chi^2=0,06$; p=0,81
МНЗФ, n (%)	179(78,9)	69 (85,2)	113(77,4)	
Абдоминальное ожирение, n (%)	186(81,9)	58 (71,6)	128 (87,7)	$\chi^2=9,09$; p=0,003
Метаболический синдром, n (%)	104(45,8)	31 (38,3)	73 (50)	$\chi^2=2,89$; p=0,09
Сахарный диабет 2 типа, n(%)	73 (26,4)	27 (33,3)	51 (34,9)	$\chi^2=0,06$; p=0,8
ИПНЛ, (Me(IQR), см*ммоль/л)	58,98 (28,48;77,48)	32,75 (19,18;56,88)	53,24 (33,58;83,70)	<0,0001
Глюкоза крови (Me (IQR), ммоль/л)	5,9(5,2;7,0)	5,9(5,2;7,0)	5,9(5,2;7,1)	0,58
Общий холестерин, (Me (IQR), ммоль/л)	4,9(4,4;5,7)	4,6(3,4;5,4)	5,0(3,9;5,9)	0,008
Триглицериды (Me (IQR), ммоль/л)	1,2(0,87;1,71)	1,1(0,61;1,51)	1,3(0,93;1,79)	0,005
M/Trug ratio, Me(IQR)	0,30 (0,18;0,53)	0,50 (0,19;0,57)	0,29 (0,17;0,49)	0,22

Примечания. ИПНЛ — индекс продукта накопления липидов, МЗФ — метаболически здоровый фенотип, МНЗФ — метаболически нездоровый фенотип, ОБ – окружность бедер, ОТ – окружности талии, ОТ/рост*100 – отношение окружности талии к росту, умноженное на 100, ХБП – хроническая болезнь почек, M/Trug ratio – отношение моноцитов к триглицеридам

У большинства пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП (179; 78,9%) отмечался метаболически нездоровый фенотип нутритивного статуса. Абдоминальное ожирение чаще встречалось у женщин ($\chi^2=9,09, p=0,003$); отношение окружности талии к росту, умноженное на 100 (ОТ/рост*100), было больше у женщин, чем у мужчин ($p=0,01$). У половины пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП (104;45,8%) наблюдался метаболический синдром.

При оценке индекса продуктов накопления липидов (ИПНЛ, Lipid Accumulation Product Index) у женщин пожилого и старческого возраста с ХБП отмечалось значимое увеличение по сравнению с мужчинами: 53,24(33,58;83,70) и 32,75 (19,18;56,88) см*ммоль/л, соотв., $p<0,0001$. У 55 (24,2%) пациентов с ХБП значения ИПНЛ превышали 75-й перцентиль средних значений [195]. Уровень триглицеридов и общего холестерина также был выше у женщин, чем у мужчин ($p=0,008$ и $p=0,005$ соотв.). Отношение моноцитов к триглицеридам не различалось в зависимости от пола ($p=0,22$). При анализе метаболического статуса в зависимости от стадии ХБП различий не наблюдалось (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Метаболический статус пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от стадии хронической болезни почек

Параметры	Пациенты с ХБП (n=227)			
	ХБП 3а стадии (n=149)	ХБП 3б стадии (n=71)	ХБП 4 стадии (n=7)	p
ОТ (M±SD, см)	102 (91;110)	101 (90;110)	99 (83;120)	0,65
ОТ/рост*100 (M±SD)	61,1 (54,9;67,5)	61,7 (52,9;68,6)	61,7 (49,1;73,1)	0,78
ОТ/ОБ, Me(IQR)	0,95 (0,90;1,04)	0,94 (0,86;1,03)	0,92 (0,87;1,01)	0,77
МЗФ, n (%)	32 (21,5)	15 (21,1)	1 (14,3)	0,86
МНЗФ, n (%)	117(80,4)	56 (80,9)	6(85,7)	

Продолжение Таблицы 3.9

Параметры	Пациенты с ХБП (n=227)			
	ХБП 3а стадии (n=149)	ХБП 3б стадии (n=71)	ХБП 4 стадии (n=7)	p
Абдоминальное ожирение, n (%)	121(81,2)	59 (83,1)	6 (75)	0,93
Глюкоза крови (Me (IQR), ммоль/л)	5,8 (5,2;6,9)	5,8 (5,2;6,9)	7,0 (5,7;8,0)	0,55
Общий холестерин,(Me (IQR), ммоль/л)	5,0 (3,5;5,8)	4,8 (3,9;5,4)	4,4 (3,6;4,8)	0,05
Триглицериды, (Me (IQR), ммоль/л)	1,13 (0,79;1,69)	1,31 (0,95;1,66)	1,82 (1,32;2,74)	0,1
Метаболический синдром, n (%)	69(46,3)	31 (52,5)	4 (50)	0,49
ИПНЛ, (Me(IQR), см*ммоль/л)	56,31 (25,22;75,60)	44,9 (30,0;73,6)	81,84 (12,78;178,10)	0,27
M/Trig ratio,Me(IQR)	0,29 (0,17;0,50)	0,37 (0,23;0,56)	0,17 (0,09;0,41)	0,10

Примечания. ИПНЛ — Индекс продукта накопления липидов, МЗФ — метаболически здоровый фенотип, МНЗФ — метаболически нездоровый фенотип, ОБ – окружность бедер, ОТ – окружности талии, ОТ/рост*100 – отношение окружности талии к росту, умноженное на 100, ХБП – хроническая болезнь почек, M/Trig ratio – отношение моноцитов к триглицеридам

Различия частоты встречаемости сахарного диабета в зависимости от стадии ХБП представлены на Рисунке 3.15.

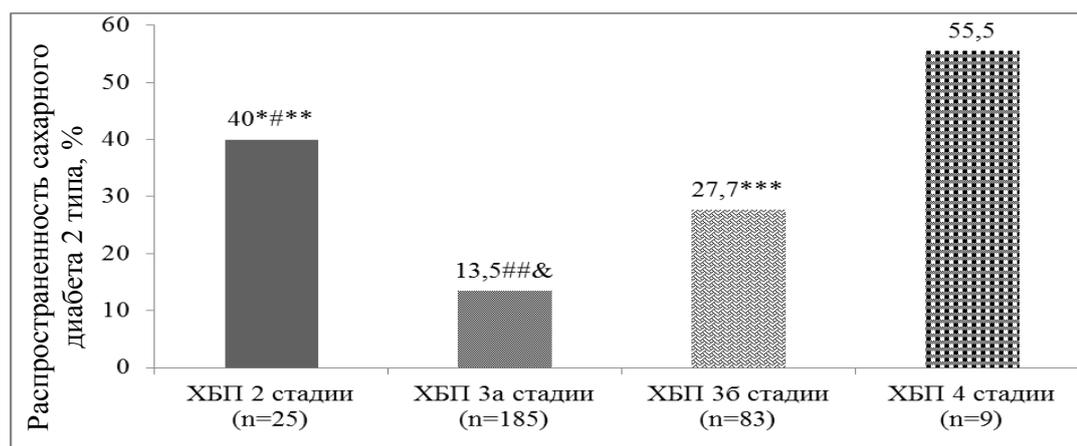


Рисунок 3.15 – Распространенность сахарного диабета 2 типа у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от стадии ХБП

Примечания. * – p=0,18 сравнение ХБП 2 и 3а стадии; #–p=0,05 сравнение ХБП 2 и 3б стадии; **– p=0,17 сравнение ХБП 2 и 4 стадии; ###– p=0,25 сравнение ХБП 3а и 3б стадии; &– p=0,02 сравнение ХБП 3а и 4 стадии; ***p=0,007 сравнение ХБП 3б и 4 стадии. ХБП – хроническая болезнь почек

Метаболический статус пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП представлен в Таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Оценка метаболического статуса пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП

Показатели	Пациенты с ХБП (n=227)	Пациенты без ХБП (n=135)	p
ОТ (M±SD, см)	101,3±14,9	104,0±14,6	0,08
ОТ/рост*100 (M±SD)	61,4±9,8	61,5±10,5	0,9
ОТ/ОБ, Me(IQR)	0,95 (0,89;1,03)	0,97 (0,89;1,09)	0,4
МЗФ, n (%)	48(21,1)	26(19,3)	$\chi^2=0,19$; p=0,67
МНЗФ, n (%)	179(78,9)	109(80,7)	
Абдоминальное ожирение, n (%)	186(81,9)	112(82,9)	$\chi^2=0,06$; p=0,8
Метаболический синдром, n (%)	104(45,8)	64(47,4)	$\chi^2=0,09$; p=0,77
Сахарный диабет 2 типа, n(%)	73 (26,4)	52 (30,6)	$\chi^2=0,94$; p=0,33
ИПНЛ, (Me(IQR), см*ммоль/л)	5,9(5,2;7,0)	5,8(5,0;7,1)	0,41
Глюкоза крови (Me (IQR), ммоль/л)	4,9(4,4;5,7)	5,1(4,5;5,9)	0,05
Общий холестерин, (Me (IQR), ммоль/л)	1,2(0,87;1,71)	1,01(0,5;1,78)	0,02
Триглицериды (Me (IQR), ммоль/л)	58,98 (28,48;77,48)	39,14 (17,89;77,40)	0,05
M/Trig ratio, Me(IQR)	0,30 (0,18;0,53)	0,33 (0,20;0,64)	0,4

Примечания. ИПНЛ – Индекс продукта накопления липидов, МЗФ – метаболически здоровый фенотип, МНЗФ – метаболически нездоровый фенотип, ОБ – окружность бедер, ОТ – окружности талии, ОТ/рост*100 – отношение окружности талии к росту, умноженное на 100, ХБП – хроническая болезнь почек, M/Trig ratio– отношение моноцитов к триглицеридам

Пациенты пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП имели более высокий уровень триглицеридов по сравнению с пациентами без ХБП: 1,2(0,87;1,71) и 1,01(0,5;1,78) ммоль/л, соотв., p=0,02.

При оценке прогностического значения параметров метаболического статуса у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП, выявлено, что показатель отношения моноцитов к триглицеридам (M/Trig ratio) более 0,33, ассоциировался с годовой летальностью пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП (ОР 10,54; 95% ДИ 3,01–26,94; $p < 0,0001$); (чувствительность – 88%, специфичность – 60,5% (AUC=0,75); $p < 0,0001$) (Рисунок 3.16).

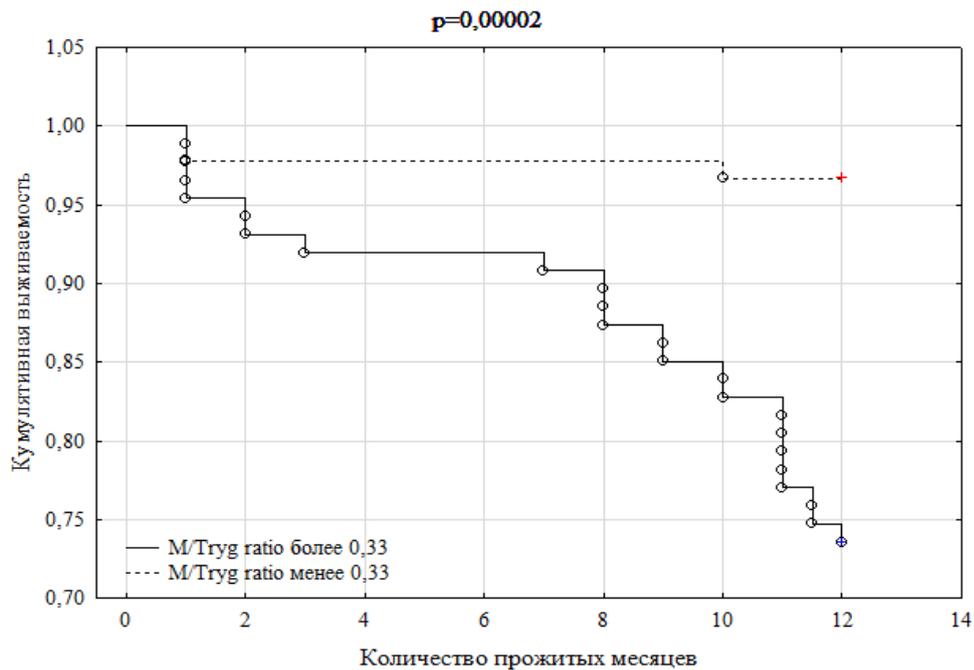


Рисунок 3.16 – Кумулятивная выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП в зависимости от отношения моноцитов к триглицеридам (M/Trig ratio)

Примечания. ХБП – хроническая болезнь почек. M/Trig ratio – отношение моноцитов к триглицеридам

Резюме

Для пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП характерен метаболически нездоровый фенотип. Абдоминальное ожирение наблюдается у 186 (81,9%) пациентов с ХБП, чаще у женщин ($\chi^2=9,09$, $p=0,003$), метаболический синдром – у половины пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП. Индекс продукта

накопления липидов был значимо выше у женщин, чем у мужчин и не зависел от наличия ХБП. Отношение моноцитов к триглицеридам у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП не различалось в зависимости от пола и стадии ХБП. Увеличение показателя отношения моноцитов к триглицеридам (M/Trig ratio) более 0,33 у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП ассоциировано со значимым риском смерти в течение года (ОР 10,54; 95% ДИ 3,01–26,94; $p < 0,0001$).

3.1.6 Синдром обструктивного апноэ сна у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

Для анализа наличия синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) были исследованы 80 пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией (37 женщин и 43 мужчины, средний возраст $67,6 \pm 6,1$ лет). Хроническая болезнь почек наблюдалась у 48 (60%) пациентов. Пациентов с 1 и 2 стадией ХБП не было, 3а стадия наблюдалась у 35 (43,8%), 3б – у 10 (12,5%), 4 стадия – у 3 (3,8%) пациентов.

Результаты скрининга и диагностики СОАС у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП представлены в Таблице 3.11.

Таблица 3.11 – СОАС у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП

Показатели	Пациенты с ХБП (n=48)	Пол		
		Мужчины (n=20)	Женщины (n=28)	p
Шкала сонливости Эпворта (Me(IQR), баллы)	7 (5;10)	8 (5,5;10)	6,5 (4;10,5)	0,51
Значительная дневная сонливость, n (%)	12 (25)	5 (25)	7(25)	0,63

Продолжение Таблицы 3.11

Показатели	Пациенты с ХБП (n=48)	Пол		
		Мужчины (n=20)	Женщины (n=28)	p
Высокий риск наличия СОАС (Берлинский опросник), n (%)	34 (70,8)	11 (70,8)	13 (70,8)	0,39
ИАГ, Me(IQR)	15 (7;25)	15 (5;26)	15,5 (10;25)	0,61
ИАГ \geq 15, n (%)	25 (52)	10 (52)	15 (52)	0,52
Индекс гипоксемии, Me(IQR)	6 (2;15)	5 (1;11,5)	8 (3;16)	0,26
Средний уровень насыщения кислородом (Me(IQR), %)	92,7 (91,9;93,5)	93,4 (92,4;94,15)	92,3 (91,7;93,1)	0,02
СОАС, n (%)	31 (64,5)	12 (60)	19 (67,9)	0,39
Легкая степень СОАС, n (%)	6 (19,4)	2 (10)	4 (14,3)	0,51
Средняя степень СОАС, n (%)	19 (61,3)	8 (40)	11 (39,3)	0,59
Тяжелая степень СОАС, n (%)	6 (19,4)	2 (10)	4 (14,3)	0,51

Примечания. ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ, СОАС – синдром обструктивного апноэ сна, ХБП – хроническая болезнь почек

Значительная дневная сонливость отмечалась у каждого четвертого пациента пожилого и старческого возраста с ХБП (12;25%). Высокий риск наличия СОАС наблюдался у большинства пациентов с ХБП – 34 (70,8%). СОАС впервые был диагностирован у 31 (64,5%) пациента пожилого и старческого возраста с ХБП, причем, частота не зависела от пола ($p=0,39$) и возраста ($p=0,48$).

Более половины пациентов имели среднюю степень СОАС (19;61,3%). Легкая и тяжелая степень наблюдались с одинаковой частотой у 6 (19,4%) пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП. Различий в частоте выявления СОАС в зависимости от стадии ХБП не наблюдалось ($p > 0,05$).

Результаты скрининга и диагностики СОАС у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП представлены в Таблице 3.12.

Таблица 3.12 – СОАС у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП

Показатели	Пациенты с ХБП (n=48)	Пациенты без ХБП (n=32)	χ^2 , p
Шкала сонливости Эпворта (Me(IQR), баллы)	7 (5;10)	7,5 (5,5;10,5)	0,52
Значительная дневная сонливость, n (%)	12 (25)	11 (34,4)	$\chi^2=0,82$; p=0,36
Высокий риск наличия СОАС (Берлинский опросник), n (%)	34 (70,8)	22 (68,8)	$\chi^2=0,04$; p=0,34
ИАГ, Me(IQR)	15 (7;25)	15 (9;38)	0,5
ИАГ \geq 15, n (%)	25 (52)	16 (50)	$\chi^2=0,03$, p=0,86
Индекс гипоксемии, Me(IQR)	6 (2;15)	6,5 (2;15,5)	0,98
Средний уровень насыщения кислородом (Me(IQR), %)	92,7 (91,9;93,5)	93,15 (95,2;94)	0,22
СОАС, n (%)	31 (64,5)	22 (68,8)	$\chi^2=0,15$; p=0,69
Легкая степень СОАС, n (%)	6 (19,4)	6 (27,3)	p=0,65
Средняя степень СОАС, n (%)	19 (61,3)	8 (36,4)	p=0,27
Тяжелая степень СОАС, n (%)	6 (19,4)	8 (36,4)	p=0,15

Примечания. ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ, СОАС – синдром обструктивного апноэ сна, ХБП – хроническая болезнь почек

Различий между пациентами пожилого и старческого возраста в распространенности и структуре СОАС в зависимости от наличия ХБП выявлено не было ($p > 0,05$).

При динамическом наблюдении за больными выяснилось, что через 12 месяцев только 2 (6,5%) пациента с СОАС и ХБП обратились к сомнологу.

ИК Чарлсон и общее количество заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП не различались в зависимости от наличия СОАС (Рисунок 3.17).

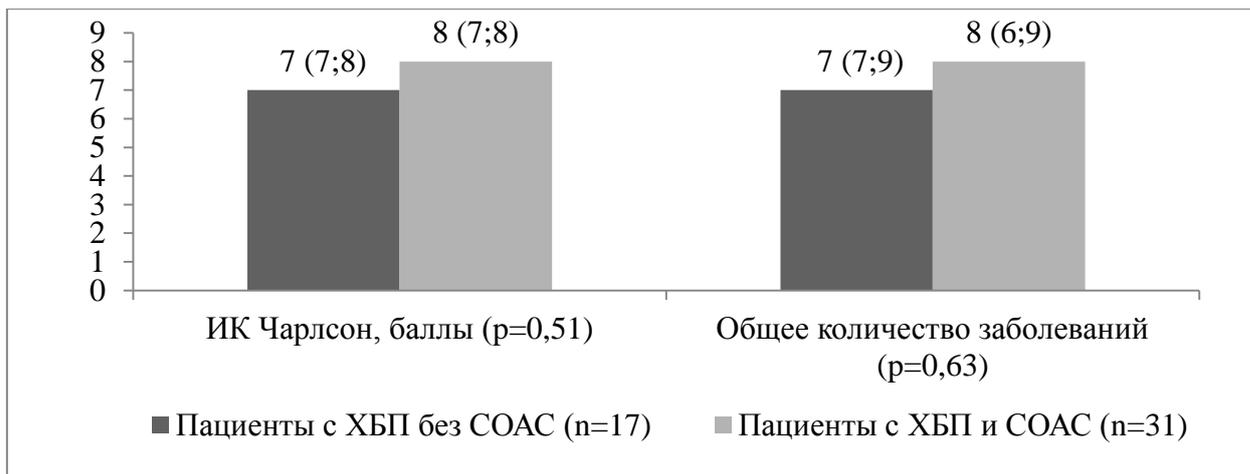


Рисунок 3.17 – ИК Чарлсон и общее количество заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП в зависимости от наличия СОАС

Примечания. ИК – модифицированный индекс коморбидности Чарлсон, СОАС – синдром обструктивного апноэ сна, ХБП – хроническая болезнь почек

Отмечалась прямая связь между ИК и выраженностью дневной сонливости ($r=0,30$, $p=0,02$), а также жалобами на качество сна ($r=0,31$, $p=0,01$) у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП.

Анализ коморбидности и клинической симптоматики пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП в зависимости от наличия СОАС представлен в Таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Структура коморбидности и клиническая симптоматика пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП в зависимости от наличия СОАС

Показатели	Пациенты с ХБП и СОАС (n=31)	Пациенты с ХБП без СОАС (n=17)	p
Индекс массы тела, кг/м ² (Me(IQR))	29,1 (26;33,1)	28,1 (25,2;29,7)	0,49
Избыточный вес, n (%)	19 (61,3)	9(52,9)	0,17
Ожирение, n (%)	13 (41,9)	4 (23,5)	0,24;
Индекс ТМТ (Me(IQR), кг/м ²)	18,5(17,1;19,5)	18,8(17,4;19,2)	0,64
Индекс ЖМТ (Me(IQR), кг/м ²)	10,3(17,8;8,1)	8,9(6,9;11,9)	0,32
САД (Me(IQR), мм рт.ст.)	130 (120;140)	130 (110;150)	0,94
ДАД (Me(IQR), мм рт.ст.)	80 (70;85)	80 (70;90)	0,57
ЧДД (Me(IQR), уд/мин)	18 (17;18)	18 (17;19)	0,69

Продолжение Таблицы 3.13

Показатели	Пациенты с ХБП и СОАС (n=31)	Пациенты с ХБП без СОАС (n=17)	p
Артериальная гипертензия, n (%)	30 (96,8)	15 (88,2)	0,28
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	31 (100)	13 (76,5)	0,01
перенесенный ИМ в анамнезе, n (%)	13(41,9)	7 (41,2)	0,61
Фибрилляция предсердий, n (%)	12 (38,7)	6 (35,3)	0,53
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	31 (100)	17(100)	–
Тест 6-минутной ходьбы (Ме (IQR), м)	348,5 (328,5; 375,5)	362,5 (311,0; 406,5)	0,85
Сахарный диабет, n (%)	5(16,1)	1(5,9)	0,29
Анемия, n (%)	5(16,1)	6(35,3)	0,13
Высокая коморбидность, n (%)	31(100)	16(94,1)	0,35

Примечания. ИК – модифицированный индекс коморбидности, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – Индекс массы тела, СОАС – синдром обструктивного апноэ сна, ХБП – хроническая болезнь почек

Пациенты пожилого и старческого возраста с ХБП и СОАС имели высокую коморбидность: у всех наблюдалась ХСН, у 30 человек (96,8%) – артериальная гипертензия. При наличии СОАС у больных пожилого и старческого возраста чаще встречалась ишемическая болезнь сердца по сравнению с пациентами с ХБП без СОАС (p=0,01).

С позиций пациентоориентированного подхода при анализе личностных особенностей и качества жизни пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП, нарушение качества сна и дневная сонливость были взаимосвязаны с выраженностью тревожных и депрессивных реакций, напряженностью примитивных механизмов психологической защиты, нарушением привычной деятельности, усилением боли и дискомфорта, а также снижением интегрального индекса качества жизни (EQ-5D-5L) (Таблица 3.14.).

Таблица 3.14 – Личностные особенности, качество жизни и качество сна пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП и СОАС

Параметры	Пациенты с ХБП и СОАС (n=48)	
	r	p
Качество сна*/ Тревога (HADS)	0,52	<0,0001
Качество сна*/ Депрессия (HADS)	0,38	0,009
Качество сна*/Привычная повседневная деятельность (EQ-5D-5L)	0,31	0,04
Качество сна*/Боль/дискомфорт (EQ-5D-5L)	0,30	0,04
Качество сна*/Тревога/депрессия (EQ-5D-5L)	0,55	<0,0001
Качество сна*/Индекс КЖ (EQ-5D-5L)	-0,35	0,02
Дневная сонливость**/ Тревога/депрессия (EQ-5D-5L)	0,33	0,02
Качество сна*/ регрессия	0,41	0,008
Качество сна*/ проекция	-0,39	0,04
Качество сна*/ рационализация	-0,41	0,03

Примечания. Коэффициент корреляции Спирмена. * – Берлинский опросник, ** – Шкала сонливости Эпворта, КЖ – качество жизни, СОАС – синдром обструктивного апноэ сна, ХБП – хроническая болезнь почек

Резюме

Высокая распространённость СОАС наблюдалась у большинства пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП (34;70,8%), значительная дневная сонливость отмечалась у каждого четвертого пациента. с СОАС впервые был диагностирован у 31 (64,5%) пациента пожилого и старческого возраста с ХБП, несмотря на высокий риск и клиническую симптоматику. Степень тяжести СОАС не зависела от пола, возраста и стадии ХБП у пациентов пожилого и старческого возраста. Пациенты пожилого и старческого возраста с ХБП и СОАС имеют высокую коморбидность, в том числе сердечно-сосудистую, что может объяснить высокую частоту СОАС. Нарушение качества сна, дневная сонливость ассоциируются с выраженностью тревоги, депрессией, снижением качества жизни и дезадаптацией.

3.2 Оценка вклада патологии почек в расчетную скорость клубочковой фильтрации и оценка индекса резистентности почек у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

3.2.1 Оценка вклада патологии почек в расчетную скорость клубочковой фильтрации у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек

Расчетная скорость клубочковой фильтрации не позволяет определить вклад патологии в процесс снижение скорости клубочковой фильтрации, так как не учитывается возрастное снижение функции почек.

При осуществлении исследования вклад патологии почек (ВПП) в расчетную величину СКФ (рСКФ) рассчитывали на основании разницы между «реальной» рСКФ (рассчитанной по формуле СКД-EPI, 2011) и прогнозируемой для данного возраста и пола рСКФ при содержании креатинина в сыворотке крови 80 мкмоль/л (для женщин) и 100 мкмоль/л (для мужчин) (патент № RU 2723748 С1).

ВПП в рСКФ у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП составил 26,3 (14,9;35,7) %. В зависимости от стадии ХБП значения ВПП в рСКФ значительно увеличивалось (Рисунок 3.18).

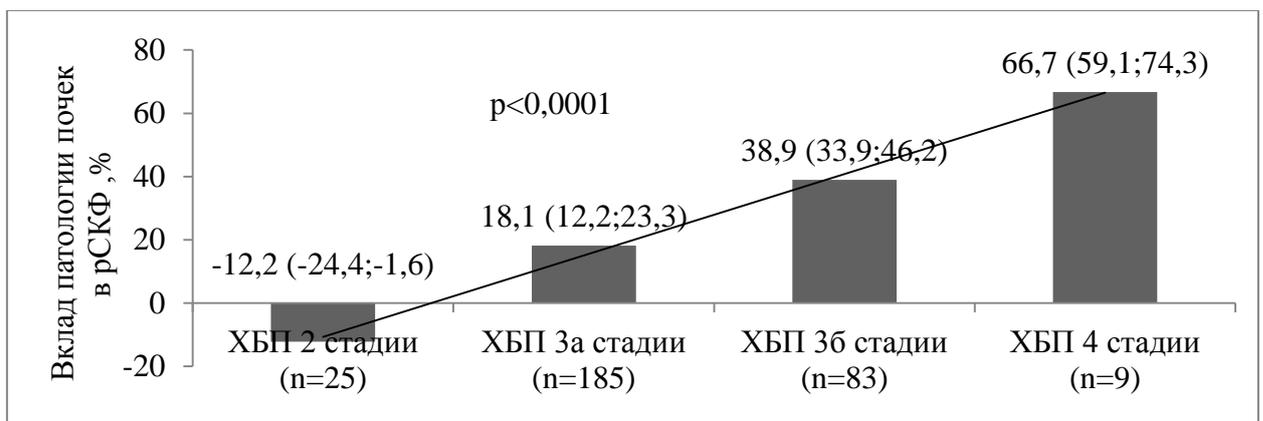


Рисунок 3.18 – Вклад патологии почек в рСКФ у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от стадии ХБП

Примечания. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек

ВПП в рСКФ у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП не различался в зависимости от пола: 23,1 (17,3;36,1) и 25,6 (12,7;36,7) % для мужчин и женщин, соотв., $p=0,19$. Не выявлено различий ВПП в рСКФ у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП в зависимости от возрастной группы (26,3 (16,2;33,7) и 26,4 (11,0;36,7) %, соотв., $p=0,81$) (взаимосвязь ВПП в рСКФ с возрастом пациентов $r=-0,09$, $p=0,13$) (Рисунок 3.19).

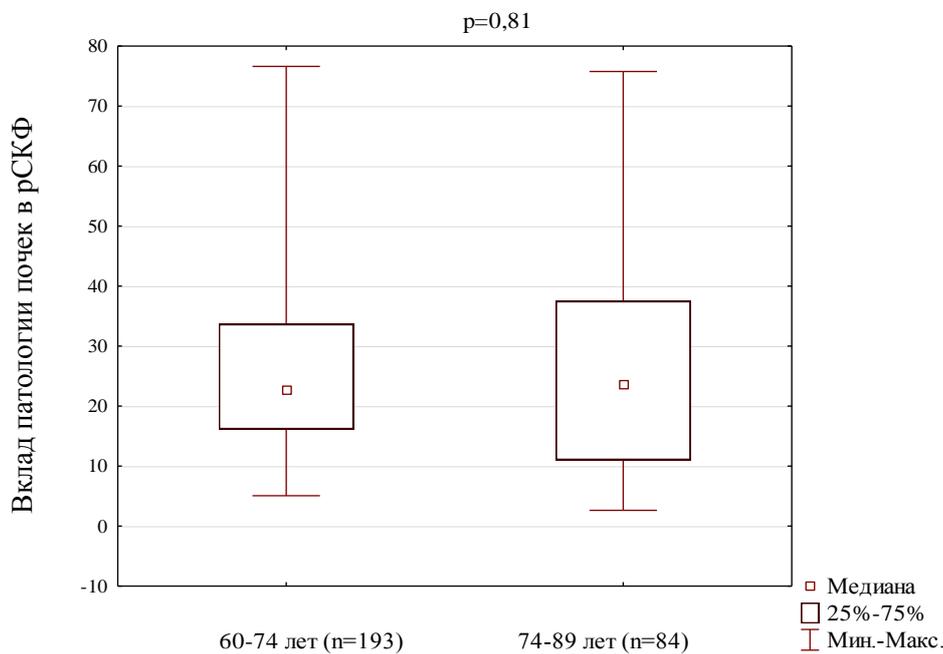


Рисунок 3.19 – Вклад патологии почек в рСКФ у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от возрастной группы

Примечания. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

Вклад патологии почек в расчетную величину СКФ более 43,3% ассоциировался с риском смерти в течение года у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП (ОР 4,7; 95% ДИ 1,99–10,9; $p<0,0001$). Анализ выживаемости пациентов представлен на Рисунке 3.20.

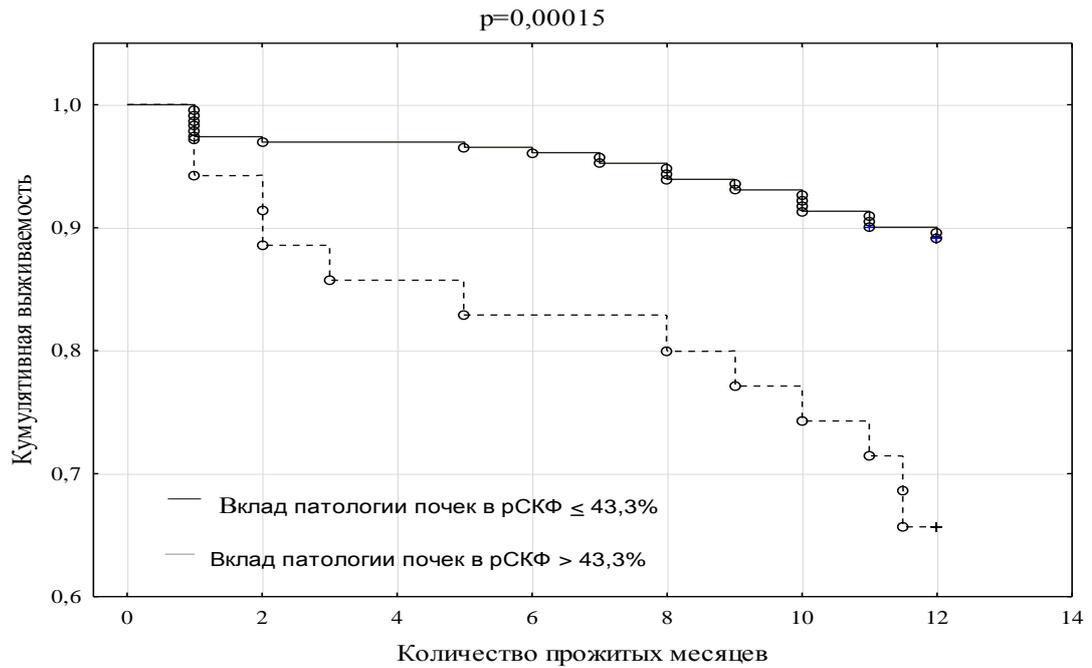


Рисунок 3.20 – Кумулятивная выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² в зависимости от ВПП в рСКФ

Примечания. ВПП – вклад патологии почек, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек

Увеличение ВПП в рСКФ более 43,3% было ассоциировано с наличием анемии (ОШ 2,81; 95% ДИ 1,28–6,17; p=0,009), перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОШ 2,82; 95% ДИ 1,19–6,66; p=0,02), фибрилляции предсердий (ОШ 2,37; 95% ДИ 1,07–5,28; p=0,03) у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Связь ВПП в рСКФ более 43,3% и коморбидности у пациентов с ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м²

Параметры коморбидности	ОШ	95% ДИ	p
Сахарный диабет	1,29	0,59–2,79	0,51
Метаболический синдром	1,1	0,51–2,42	0,79
Ожирение	1,81	0,89–3,68	0,09
Ишемическая болезнь сердца	1,35	0,6–3,04	0,46
Инфаркт миокарда в анамнезе	1,02	0,49–2,15	0,95

Продолжение Таблицы 3.15

Параметры коморбидности	ОШ	95% ДИ	p
ХСН	0,74	0,15–3,55	0,70
ОНМК в анамнезе	2,82	1,19–6,66	0,02
Анемия	2,81	1,28–6,17	0,009
Фибрилляция предсердий	2,37	1,07–5,28	0,03

Примечания. ВПП – вклад патологии почек, ДИ – доверительный интервал, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ – отношение шансов, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Модифицированный индекс коморбидности Чарлсон был более высоким у пациентов с ХБП с ВПП в рСКФ более 43,3% по сравнению с пациентами с ВПП в рСКФ менее 43,3%: 8 (6;9) и 7 (6;8), соотв., $p=0,004$

Клинические особенности и лабораторные показатели пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП в зависимости от ВПП в рСКФ представлены в Таблице 3.16.

Таблица 3.16 – Клинические особенности и лабораторные показатели пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² в зависимости от ВПП в рСКФ

Параметры Me(IQR)	Пациенты с ВПП в рСКФ более 43,3% (n=36)	Пациенты с ВПП в рСКФ менее 43,3% (n=241)	p
Индекс массы тела, кг/м ²	30,4 (27;37,9)	29,0 (25,9;32,7)	0,02
Индекс ЖМТ, кг/м ²	11,1 (9,4;17,4)	10,2 (7,9;12,9)	0,02
Тест 6-минутной ходьбы, м	305,5 (295;350)	302,5 (290;380)	0,53
САД, мм рт.ст.	130 (130;142,5)	135(139;144)	0,66
ДАД, мм рт.ст.	80 (80;90)	80 (80;90)	0,95
ЧСС, уд. в мин.	76 (71;84)	72,5 (66;83,5)	0,19
Гемоглобин, г/л	122,5(112;148)	135(121;148)	0,08
Эритроциты, *10 ¹² /л	4,5 (3,9;4,9)	4,5 (4;4,8)	0,82
Лейкоциты,*10 ⁹ /л	8,4 (6,4;11,8)	6,8 (5,5;8,2)	0,005
Нейтрофилы,*10 ⁹ /л	5,7 (4,4;8,4)	4,1 (3,3;5,3)	0,003
Лимфоциты,*10 ⁹ /л	1,7 (1,4;2,2)	1,8 (1,4;2,2)	0,72

Продолжение Таблицы 3.16

Параметры Me(IQR)	Пациенты с ВПП в рСКФ более 43,3% (n=36)	Пациенты с ВПП в рСКФ менее 43,3% (n=241)	p
Моноциты, *10 ⁹ /л	0,4 (0,3;0,6)	0,4 (0,2;0,6)	0,77
Эозинофилы, *10 ⁹ /л	0,09 (0;0,22)	0,07 (0;0,15)	0,59
N/L ratio	3,2 (2,3;5,3)	2,3 (1,7;3,4)	0,008
Ео/Leu ratio	0,03 (0;0,22)	0,02 (0,01;0,07)	0,24
M/L ratio	0,29 (0,17;0,4)	0,24 (0,15;0,35)	0,46
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	224 (178;269)	219 (189;268)	0,68
СОЭ, мм/ч	18,5 (11;36,5)	12 (6;22)	0,01
Глюкоза крови, ммоль/л	6,3 (5,4;6,9)	5,9 (5,2;7)	0,56
Общий белок, г/л	68,4(62,8;71,6)	69,8(64,7;74,4)	0,08
Общий холестерин, ммоль/л	4,7(3,6;5,7)	4,9(3,9;5,8)	0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,34(0,95;1,49)	1,19(0,87;1,78)	0,82
Натрий, ммоль/л	140,5 (137;143,5)	142 (139;144)	0,15
Калий, ммоль/л	4,9 (4,4;5,7)	4,5 (4,1;4,9)	0,004
Фибриноген, г/л	3,5 (3;4,8)	3,3 (2,7;4,0)	0,16

Примечания. ВПП – вклад патологии почек, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЖМТ – жировая масса тела, САД – систолическое артериальное давление, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ЧСС – частота сердечных сокращений. N/L ratio – отношение нейтрофилов к лимфоцитам, Ео/Leu ratio – отношение эозинофилов к лейкоцитам, M/L ratio – отношение моноцитов к лимфоцитам

У пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП с ВПП в рСКФ более 43,3% по сравнению с больными с ВПП в рСКФ менее 43,3% отмечаются более высокие индекс массы тела и индекс жировой массы тела ($p=0,02$). Также обращает внимание более высокий уровень лейкоцитов ($p=0,005$), нейтрофилов ($p=0,003$) и отношения нейтрофилов к лимфоцитам ($p=0,008$) у пациентов с ХБП пожилого и старческого возраста с почечным возрастом более 43,3%. Кроме того, у пациентов с ХБП и ВПП в рСКФ более 43,3% уровень калия сыворотки крови выше по сравнению с пациентами с ХБП с меньшим ВПП в рСКФ: 4,9 (4,4;5,7) и 4,5 (4,1;4,9) ммоль/л, соотв., $p=0,004$.

При оценке прогностического значения ВПП в рСКФ у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в целом, независимо от наличия ХБП ($n=405$), установлено, что

увеличение ВПП в рСКФ более 17,9 % ассоциировано с риском смерти в течение года у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией (ОР 2,47; 95% ДИ 1,31–4,67; $p=0,004$) (Рисунок 3.21).

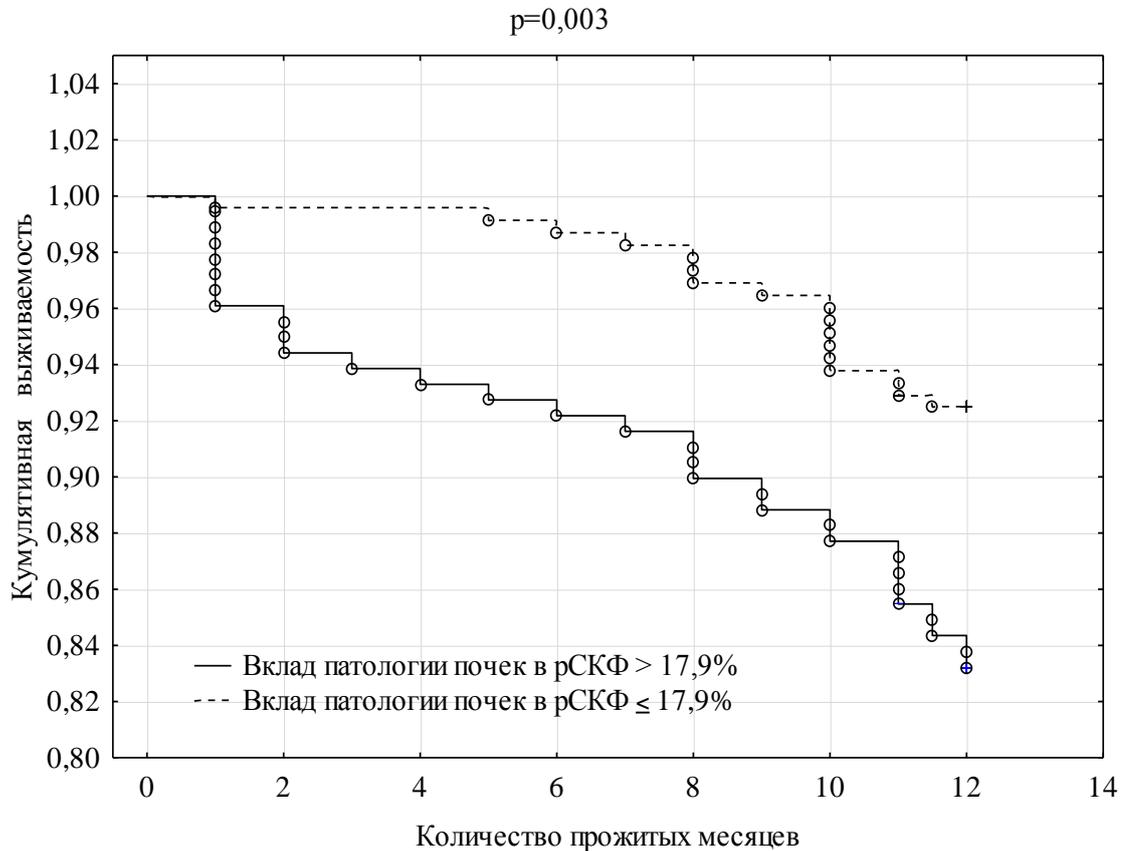


Рисунок 3.21 – Кумулятивная выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от вклада патологии почек в рСКФ

Примечания. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек

Обращает внимание, что ВПП в рСКФ более значимо ассоциируется со смертностью в течение года у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией, чем рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м²: ОР 2,47; 95% ДИ 1,31–4,67; $p=0,004$ при ВПП в рСКФ более 17,9% против ОР 2,28; 95% ДИ 1,11–4,07; $p=0,02$ при рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м²).

Резюме

Вклад патологии почек в расчетную величину СКФ у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП увеличивается с прогрессированием ХБП и не зависит от пола и возраста. Вклад патологии почек в расчетную величину СКФ более 43,3% у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП ассоциируется с анемией, перенесенным ОНМК, фибрилляцией предсердий и риском смерти в течение года (ОР 4,7; 95% ДИ 1,99–10,9; $p < 0,0001$). В целом, у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией вклад патологии почек в расчетную величину СКФ имеет прогностические преимущества при оценке годовой летальности по сравнению с оценкой рСКФ по формуле СКД EPI (модификация 2011) (ОР 2,47; 95% ДИ 1,31–4,67; $p = 0,004$).

3.2.2 Оценка индекса резистентности почек у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек

Индекс резистентности почек оценивали у 62 (37 женщин и 25 мужчин, средний возраст $69,4 \pm 7,4$ лет) пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией, в том числе 32 (51,6%) пациента с хронической болезнью почек с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м².

Наблюдались различия сосудистой жесткости у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от пола: 1,07 (0,97;1,44) у мужчин и 0,9 (0,77;1,06) у женщин, соотв., $p = 0,003$ (Рисунок 3.22).

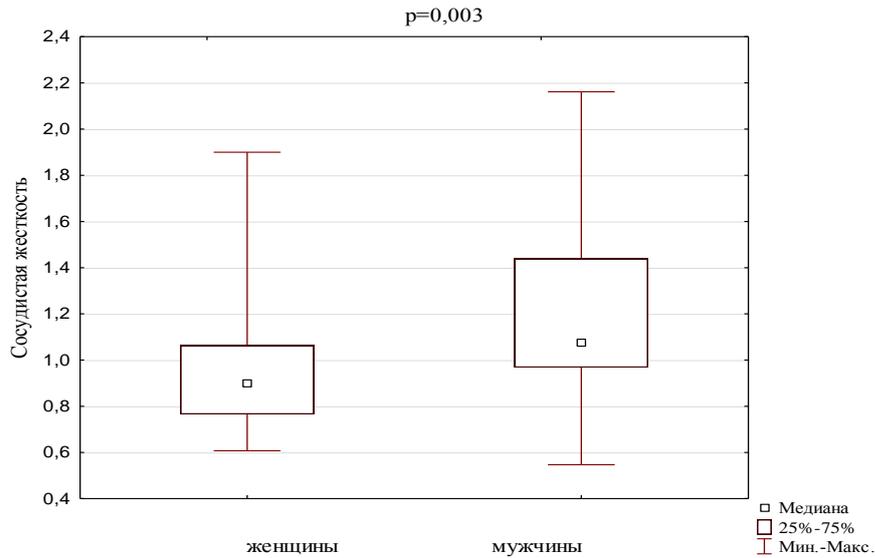


Рисунок 3.22 – Сосудистая жесткость у пациентов пожилого и старческого в зависимости от пола

Индекс резистентности почек был больше у мужчин, чем у женщин (0,8 (0,64;0,90) и 0,6 (0,53;0,73), соотв., $p=0,02$) (Рисунок 3.23).

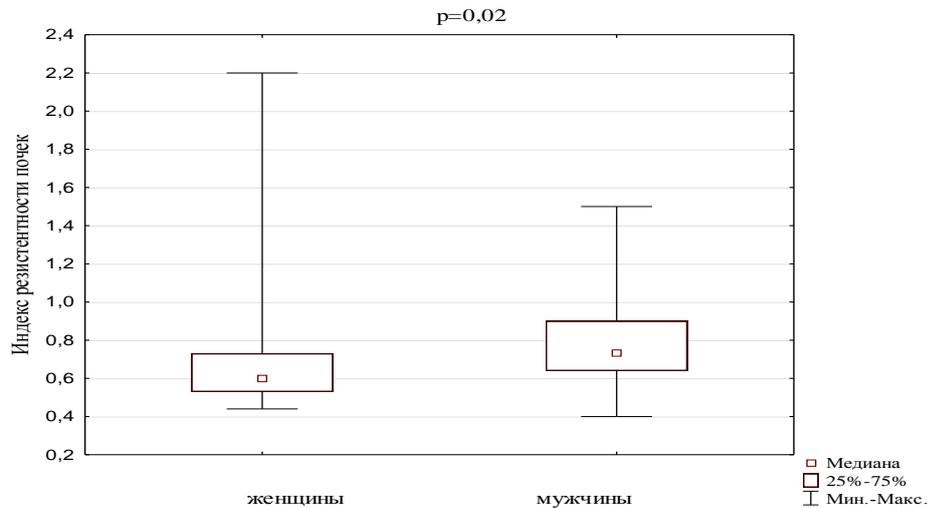


Рисунок 3.23 – Индекс резистентности почек у пациентов пожилого и старческого в зависимости от пола

При проведении исследования индекс резистентности почек был индексирован на показатель сосудистой жесткости – модифицированный индекс резистентности (МИР) Модифицированный индекс резистентности (МИР) почек у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией был выше при наличии ХБП: 0,68

(0,65;0,72) с ХБП и 0,61 (0,59;0,64) без ХБП, соотв., $p=0,02$. Наблюдалась обратная связь мИР и почечного возраста ($r=-0,31$, $p=0,01$). Отмечалась прямая связь между мИР почек и индексом массы тела ($r=0,35$, $p=0,007$), а также индексом жировой массы тела ($r=0,36$, $p=0,005$).

При анализе коморбидности наблюдалось увеличение показателей сосудистой жесткости у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий по сравнению с пациентами без фибрилляции предсердий: 1,0 (0,8;1,1) и 0,79 (0,69;0,9), соотв., $p=0,04$, а также увеличение индекса резистентности почек: 0,95 (0,86;0,97) и 0,68 (0,6;0,78), соотв., $p=0,02$.

При ХСН у пациентов пожилого и старческого возраста наблюдалось увеличение мИР почек по сравнению с больными без ХСН: 0,66 (0,63;0,71) и 0,60 (0,56;0,63), соотв., $p=0,02$. Также мИР почек увеличивался со степенью артериальной гипертензией ($r=0,45$, $p=0,009$) и стажем ишемической болезни сердца ($r=0,39$, $p=0,03$). Наблюдалась прямая взаимосвязь между мИР почек и индексом коморбидности Чарлсон ($r=0,42$, $p=0,02$) и общим количеством заболеваний ($r=0,48$, $p=0,005$).

Анализ структурно-функциональных параметров сердца и мИР почек представлен в Таблице 3.17.

Таблица 3.17 – Взаимосвязь структурно-функциональных параметров сердца пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и мИР почек

Параметр	r	p
Восходящий отдел аорты / мИР почек	0,20	0,11
V макс МК / мИР почек	0,34	0,009
P макс МК / мИР почек	0,30	0,02
Индекс ЛП / мИР почек	0,45	0,0006
Индекс ПП / мИР почек	0,33	0,009
Диаметр правого желудочка / мИР почек	0,33	0,009
Фракция выброса ЛЖ / мИР почек	-0,42	0,001
Конечный диастолический размер / мИР почек	0,35	0,007

Продолжение Таблицы 3.17

Параметр	r	p
Конечный систолический размер / мИР почек	0,43	0,0005
Индекс массы миокарда ЛЖ / мИР почек	0,53	<0,0001
СДЛА / мИР почек	0,36	0,004

Примечания. Коэффициент корреляции Спирмена. ЛЖ–левый желудочек, ЛП – левое предсердие, мИР – модифицированный индекс резистентности, МК – митральный клапан, ПП – правое предсердие, СДЛА – среднее давление в легочной артерии, Р макс МК – максимальный градиент на митральном клапане, V макс МК – пиковая скорость кровотока на митральном клапане

Обращает внимание более высокий мИР почек при наличии митральной регургитации (0,64 (0,60;0,69) и 0,59 (0,58;0,63) $p=0,02$), диастолической дисфункции левого желудочка (0,64 (0,60;0,69) и 0,60 (0,58;0,63) $p=0,03$), увеличении левого предсердия (0,68 (0,65;0,72) и 0,62 (0,58;0,65) $p<0,0001$) и гипертрофии левого желудочка (0,67 (0,63;0,71) и 0,61 (0,56;0,63) $p<0,0001$) у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией.

Индекс резистентности почек более 0,73 определял неблагоприятный годовой прогноз (смертность и госпитализации в течение года) у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией (чувствительность – 88%, специфичность – 71,43% (AUC=0,86); $p=0,0001$).

Резюме

Наблюдалась обратная связь модифицированного индекса резистентности почек и вклада патологии почек в расчетную СКФ у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией. Увеличение модифицированного индекса резистентности почек обусловлено высокой коморбидностью пациентов, в том числе хронической сердечной недостаточностью. Более высокий мИР почек ассоциировался с наличием митральной регургитации, диастолической

дисфункции левого желудочка, увеличением левого предсердия, гипертрофией левого желудочка у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией. Индекс резистентности почек более 0,73 определяет неблагоприятный прогноз в течение года у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией.

3.3 Биомаркеры миокардиальной, почечной дисфункции и воспаления у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек

Оценка биомаркеров миокардиальной, почечной дисфункции и воспаления проводилась у 80 пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН (48 женщин и 32 мужчины, средний возраст $70,7 \pm 8,7$ лет). Методом иммуноферментного анализа в крови были исследованы HIF-1 α , NT-proBNP, эндогенный эритропоэтин, цистатин С, провоспалительные маркеры (интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-18) и VEGF (фактор роста эндотелия сосудов). Рассчитывался индекс гипоксии (мМЕ/нг) как отношение эЭПО мМЕ/мл к HIF-1 α нг/мл. Эндогенный эритропоэтин и HIF-1 α корректировали на единицу гемоглобина.

Хроническая болезнь почек наблюдалась у 49 (61,3%) пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью. Структурные изменения почек наблюдались у 10 (12,5%) пациентов, альбуминурия/протеинурия – у 15 (18,6%), причем у всех пациентов ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м². Таким образом, пациентов с 1 и 2 стадией ХБП не было, 3а стадия наблюдалась у 36 (45%), 3б – у 10 (12,5%), 4 стадия – у 3 (3,8%) пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН (Рисунок 3.24).

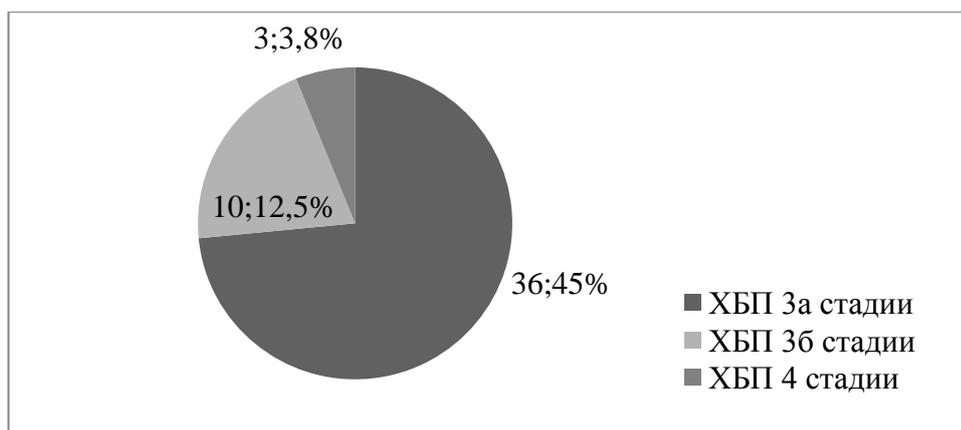


Рисунок 3.24 – Структура хронической болезни почек у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек

Клиническая характеристика пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН в зависимости от наличия ХБП представлена в Таблице 3.18.

Таблица 3.18 – Клиническая характеристика пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН в зависимости от наличия ХБП

Показатели	Пациенты с ХСН и ХБП (n=49)	Пациенты с ХСН без ХБП (n=31)	p
Возраст (M±SD, лет)	73,6± 8,9	64,5± 8,1	<0,001
ФК ХСН, n (%)	3(3;3)	2 (2;3)	0,03
Средний результат теста с 6-минутной ходьбой (Me (IQR), м)	306 (290;380)	356 (296;400)	0,5
ШОКС (Me(IQR), баллы)	4 (4;7)	4 (2;6)	0,16
Гемоглобин (Me (IQR),г/л)	132 (113;145)	138 (127;152)	0,06
Креатинин (Me (IQR), мкмоль/л)	109 (92,9;120,8)	81,9 (73,7;92,9)	<0,0001
рСКФ (Me (IQR), мл/мин/1,73м ²)	51 (43;55)	69 (63;81)	<0,0001
Цистатин С (Me (IQR), мг/л)	1,26 (0,93;1,62)	0,86 (0,7;1,2)	0,003
NT-proBNP (Me (IQR), пг/мл)	734,3 (163,2; 1420,5)	134,3 (134; 232,5)	0,002
ИМТ (Me(IQR), кг/м ²)	31 (27;36)	30 (24;31)	0,8

Продолжение Таблицы 3.18

Показатели	Пациенты с ХСН и ХБП (n=49)	Пациенты с ХСН без ХБП (n=31)	p
ФВ ЛЖ (Me(IQR), %)	55 (48;60,6)	55 (46,8;62)	0,85
Индекс объема левого предсердия (ИОЛП), (Me(IQR), мл/м ²)	41,8 (33,7;56,9)	37 (32,3;44)	0,13
Индекс массы миокарда ЛЖ (Me(IQR), г/м ²)	121 (103;148)	121 (103;167)	0,57
ИК Чарлсон (Me(IQR), баллы)	6 (4;6)	4 (3;5)	0,001

Примечания. ИК – индекс коморбидности, ИМТ – индекс массы тела, ЛЖ – левый желудочек, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ШОКС – Шкала Оценки Клинического Состояния пациентов, NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа

Средний уровень NT-proBNP составил 229,0 (136,1; 1205,9) пг/мл. В группе пациентов пожилого и старческого возраста с хроническим кардиоренальным синдромом наблюдалось увеличение NT-proBNP по сравнению с пациентами пожилого и старческого возраста с ХСН без ХБП: 734,3 (163,2; 1420,5) и 134,3 (134; 232,5) пг/мл, p=0,002.

3.3.1 Фактор, индуцируемый гипоксией-1 α (HIF-1 α) у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью

Уровень HIF-1 α составил 0,06 (0,05; 0,08) нг/мл; HIF-1 α , скорректированный на гемоглобин, составил 0,06 (0,04; 0,08) нг/мл 1 α у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью.

Различий в значениях HIF-1 α у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН в зависимости от наличия ХБП не обнаружено (Рисунок 3.25).

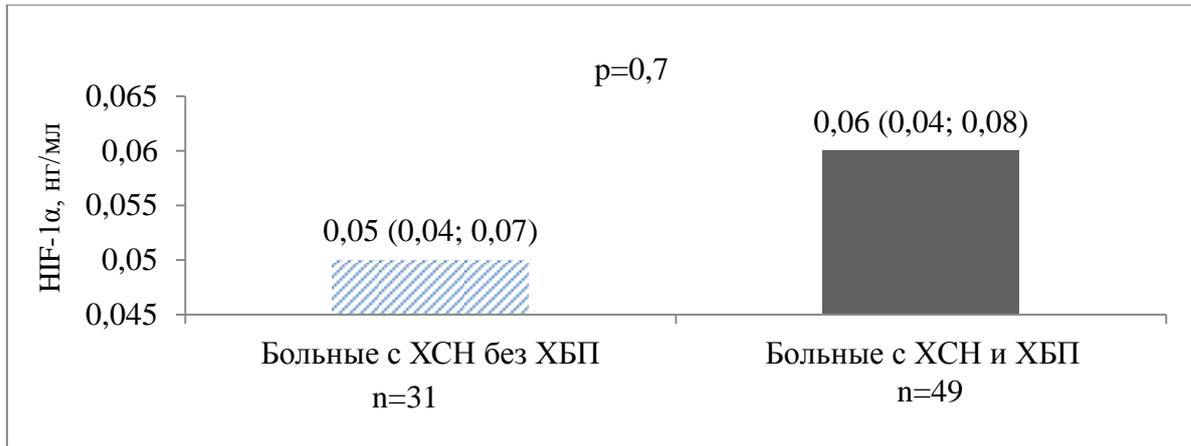


Рисунок 3.25 – Значения HIF-1 α у пациентов с ХСН в зависимости от наличия ХБП

Примечания. ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, HIF-1 α – фактор, индуцируемый гипоксией-1 α

Также не различались значения HIF-1 α , скорректированного на гемоглобин в зависимости от ХБП ($p=0,6$).

Была проанализирована связь между HIF-1 α , эЭПО, NT-proBNP, цистатином С и рСКФ (Таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Взаимосвязи HIF-1 α и биохимических маркеров у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН

Параметры	r	p
HIF-1 α / NT-proBNP	0,25	0,024
HIF-1 α / эЭПО	0,16	0,15
HIF-1 α / рСКФ	-0,05	0,64
HIF-1 α / Цистатин С	0,25	0,027

Примечания. Коэффициент корреляции Спирмена. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, эЭПО – эндогенный эритропоэтин, HIF-1 α – фактор, индуцируемый гипоксией-1 α , NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа

Наблюдалась слабая положительная связь между показателями HIF-1 α и NT-proBNP ($r=0,25$, $p=0,024$) и цистатином С ($r=0,25$, $p=0,027$). В то же время не выявлено взаимосвязи HIF-1 α с рСКФ и эЭПО. Однако, если рассматривать отношение NT-proBNP к эЭПО (NT-proBNP/эЭПО), то именно

с данным соотношением корреляция HIF-1 α была значимой: $r=0,37$, $p=0,0006$. Кроме того, если использовать при анализе HIF-1 α , скорректированный на гемоглобин, то наблюдалась умеренная положительная связь с эЭПО ($r=0,34$, $p=0,002$) (Таблица 3.20).

Таблица 3.20 – Взаимосвязи HIF-1 α , скорректированного на гемоглобин, биохимических маркеров и рСКФ у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН

Параметры	r	p
HIF-1 α , кор. Hb/ NT-proBNP	0,37	0,0007
HIF-1 α , кор. Hb / эЭПО	0,34	0,002
HIF-1 α , кор. Hb / рСКФ	-0,11	0,32
HIF-1 α , кор. Hb / Цистатин С	0,31	0,004

Примечания. Коэффициент корреляции Спирмена. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, эЭПО – эндогенный эритропоэтин, HIF-1 α , кор. Hb – фактор, индуцируемый гипоксией-1 α , скорректированный на гемоглобин, NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа

Не было выявлено взаимосвязи между HIF-1 α и уровнем гемоглобина ($r=-0,06$, $p=0,58$). У пациентов с анемией и без анемии значения HIF-1 α не различались (0,07 (0,05;0,1) и 0,06 (0,05;0,07) нг/мл, соотв., $p=0,36$). Обращает внимание прямая связь между HIF-1 α , мочевиной сыворотки ($r=0,31$, $p=0,006$) и лактатдегидрогеназой (ЛДГ) ($r=0,34$, $p=0,003$).

Взаимосвязь HIF-1 α с фракцией выброса левого желудочка у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН была слабо выражена ($r=-0,25$, $p=0,02$).

Показатели HIF-1 α в зависимости от фракции выброса левого желудочка представлены на Рисунке 3.26.

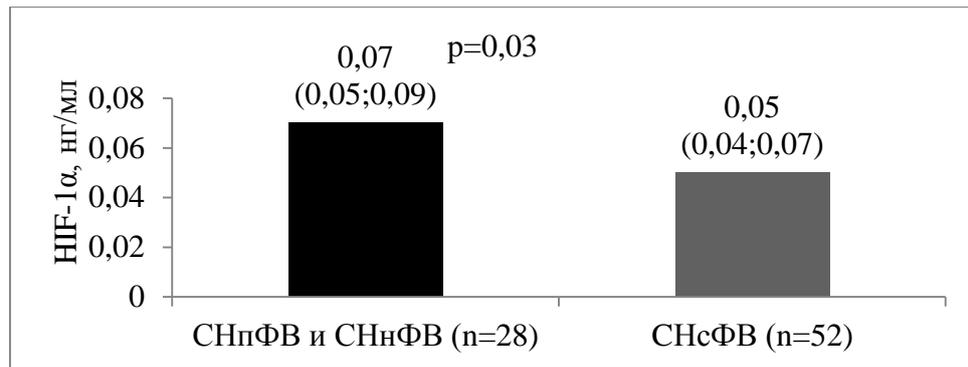


Рисунок 3.26 – Значения HIF-1 α у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Примечания. ФВ – фракции выброса левого желудочка, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СНнФВ – ХСН с низкой ФВ (менее 40%), СНпФВ – ХСН с промежуточной ФВ (от 40% до 49%), СНсФВ – ХСН с сохраненной ФВ (50% и более), HIF-1 α – фактор, индуцируемый гипоксией-1 α

Анализ уровня HIF-1 α в зависимости от стадии ХСН представлен на Рисунке 3.27. Чем тяжелее ХСН, тем выше был уровень HIF-1 α у пациентов пожилого и старческого возраста.

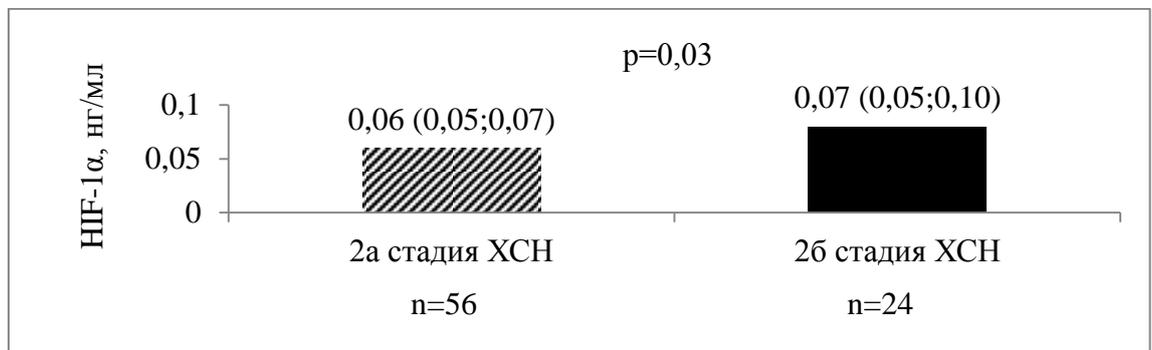


Рисунок 3.27 – Значения HIF-1 α у пациентов с ХСН в зависимости от стадии

Примечания. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, HIF-1 α – фактор, индуцируемый гипоксией-1 α

Сывороточный уровень HIF-1 α в зависимости от коморбидности (ИК Чарлсон модифицированный) не различался ($p=0,83$), однако, наблюдалась прямая взаимосвязь между общим количеством нозологий и HIF-1 α , скорректированным на гемоглобин ($r=0,31$, $p=0,007$).

Резюме

НIF-1 α (в том числе скорректированный на гемоглобин) при ХСН у пациентов пожилого и старческого возраста не связан с функциональным состоянием почек. Прослеживается прямая взаимосвязь между уровнем НIF-1 α и тяжестью ХСН у пациентов пожилого и старческого возраста.

3.3.2 Эндогенный эритропоэтин у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью

Уровень эЭПО у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН составил 6,93 (2,02; 11,6) мМЕ/мл, эЭПО, скорректированный на гемоглобин – 5,82 (1,73; 10,53) мМЕ/мл. Различия в значениях эЭПО в зависимости от ХБП представлены на Рисунке 3.28.

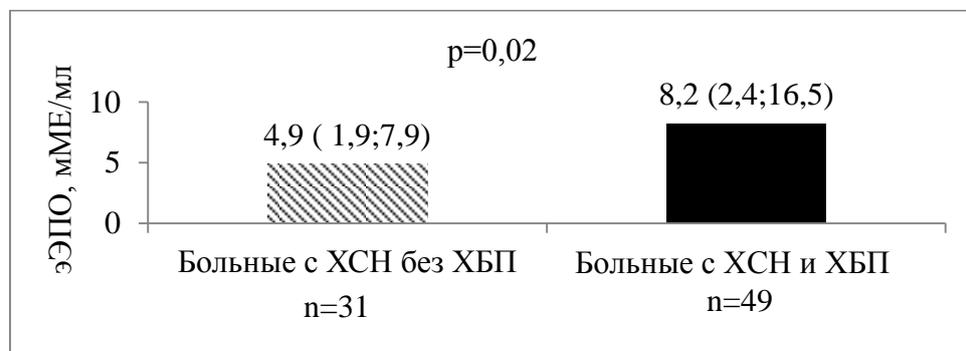


Рисунок 3.28 – Значения эндогенного эритропоэтина у пациентов с ХСН в зависимости от наличия ХБП.

Примечания. ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, эЭПО – эндогенный эритропоэтин

Индекс гипоксии составил 90,5 (34,9; 176,8) мМЕ/нг. Индекс гипоксии увеличивался с возрастом у пациентов с ХСН (Рисунок 3.29).

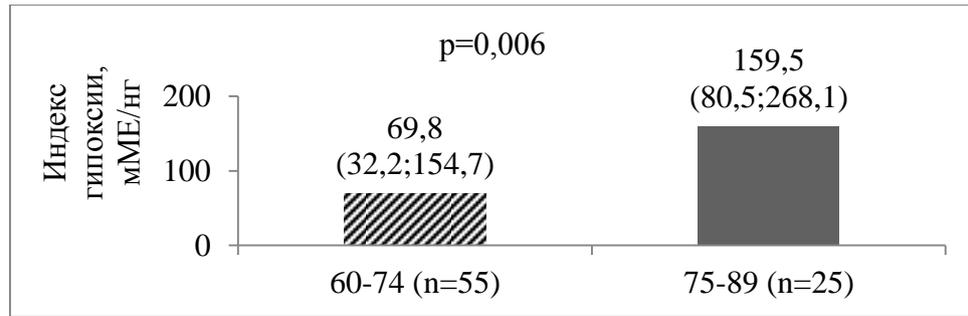


Рисунок 3.29 – Значения индекса гипоксии у пациентов с ХСН в зависимости от возраста

Примечания. Индекс гипоксии – отношение эндогенного эритропоэтина к фактору, индуцируемому гипоксией-1 α , ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Различия в значениях индекса гипоксии в зависимости от ХБП у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН представлены на Рисунке 3.30.

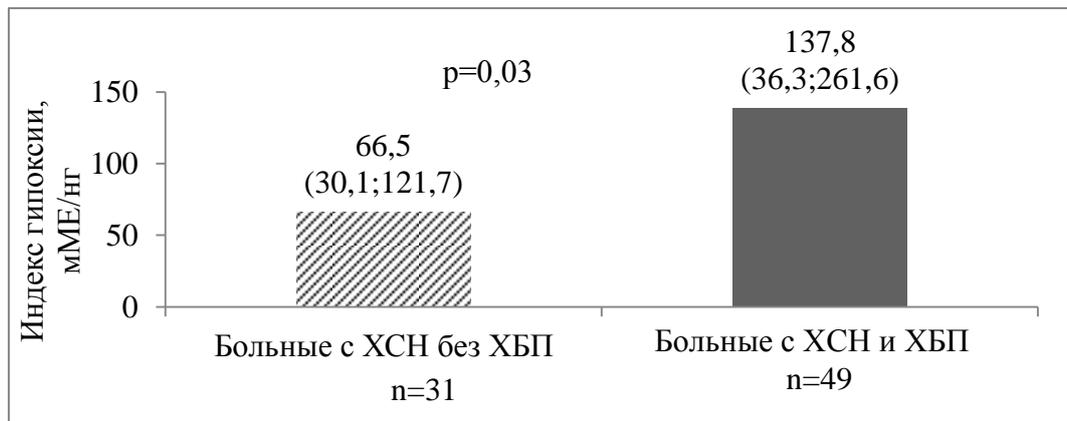


Рисунок 3.30 – Значения индекса гипоксии у пациентов с ХСН в зависимости от наличия ХБП

Примечания. Индекс гипоксии – отношение эндогенного эритропоэтина к фактору, индуцируемому гипоксией-1 α , ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Наблюдалась прямая взаимосвязь между показателями эЭПО и NT-proBNP ($r=0,36$, $p=0,001$), эЭПО и цистатина С ($r=0,71$, $p<0,001$). Однако значимых корреляций индекса гипоксии с NT-proBNP ($r=0,21$, $p=0,06$) и с цистатином С ($r=0,004$, $p=0,96$) не выявлено. Наблюдалась обратная связь между рСКФ и уровнем NT-proBNP ($r=-0,43$, $p<0,001$) (Таблица 3.21).

Таблица 3.21 – Взаимосвязи эЭПО, индекса гипоксии, биохимических маркеров и рСКФ у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН

Параметры	r	p
эЭПО / рСКФ	-0,23	0,04
эЭПО, кор.Нв / рСКФ	-0,18	0,11
NT-proBNP / рСКФ	-0,43	<0,001
эЭПО / NT-proBNP	0,36	0,001
эЭПО / Цистатин С	0,71	<0,001
NT-proBNP / Цистатин С	0,52	<0,001
Индекс гипоксии / NT-proBNP	0,21	0,06
Индекс гипоксии / Цистатин С	0,004	0,96
Индекс гипоксии /рСКФ	-0,19	0,08

Примечания. Коэффициент корреляции Спирмена. Индекс гипоксии – отношение эндогенного эритропозтина к фактору, индуцируемому гипоксией-1 α , рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; эЭПО – эндогенный эритропозтин; эЭПО, кор.Нв – эндогенный эритропозтин, скорректированный на гемоглобин; NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа

В зависимости от ФВ ЛЖ наблюдались достоверные различия только для значений NT-proBNP из изученных биомаркеров у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН (Таблица 3.22).

Таблица 3.22 – Значения биомаркеров у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Показатели, Me (IQR)	СНнФВ и СНпФВ (n=28)	СНсФВ (n=52)	p
эЭПО, мМЕ/мл	7,9(2,7; 18,8)	6,1 (1,8; 9,0)	0,13
NT-proBNP, пг/мл	1327,8 (205,2; 2372,1)	162,1 (135; 688,3)	0,0003
Цистатин С, мг/л	1,32 (0,73; 1,90)	0,99 (0,81;1,28)	0,19
Индекс гипоксии, мМЕ/нг	88,7 (37,1; 221,8)	94,9 (33,6;164,1)	0,5

Примечания. Индекс гипоксии – отношение эндогенного эритропозтина к фактору, индуцируемому гипоксией-1 α , СНнФВ – ХСН с низкой ФВ (менее 40%), СНпФВ – ХСН с промежуточной ФВ (от 40% до 49%), СНсФВ – ХСН с сохраненной ФВ (50% и более), ФВ – фракция выброса левого желудочка, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, эЭПО–эндогенный эритропозтин, NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа

Показатели эЭПО, цистатина С и индекса гипоксии не различались в зависимости от ФВ ЛЖ. Значения NT-proBNP в группе пациентов с ХСН с ФВ менее 50% были значимо выше у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН. В группе пациентов с сохраненной ФВ (n=52) показатели NT-proBNP были выше у пациентов с ХБП, чем у пациентов СНсФВ без ХБП (432,9 (138,3; 959,9) и 140,1 (134,0; 197,8) пг/мл, соотв., p=0,009).

Наблюдалась взаимосвязь индекса коморбидности Чарлсон и показателей NT-proBNP и эЭПО (r=0,57, p<0,0001 и r=0,30, p=0,023 соотв.) у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН. Различия значений показателей биомаркеров в зависимости от уровня коморбидности представлены в Таблице 3.23.

Таблица 3.23 – Значения биомаркеров у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН в зависимости от коморбидности

Показатели, Me (IQR)	Высокая коморбидность (n=44)	Низкая коморбидность (n=36)	p
эЭПО, мМЕ/мл	7,5(3,1; 16,2)	4,9 (1,6; 8,6)	0,03
эЭПО, кор. Hb, мМЕ/мл	6,4(2,5; 15,2)	3,8 (1,4; 7,5)	0,03
NT-proBNP, пг/мл	1042,2 (225,5; 2065,0)	143,7 (134,5; 205,2)	<0,0001
Цистатин С, мг/л	1,70 (0,99; 1,92)	0,84 (0,69;1,01)	<0,0001
Индекс гипоксии, мМЕ/нг	137,8 (38,8; 221,7)	66,5 (23,2;137,4)	0,05

Примечания. Индекс гипоксии – отношение эндогенного эритропоэтина к фактору, индуцируемому гипоксией-1 α , эЭПО – эндогенный эритропоэтин, эЭПО, кор.Hb – эндогенный эритропоэтин, скорректированный на гемоглобин, NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа

У пациентов с высокой коморбидностью наблюдалось увеличение показателей эЭПО, NT-proBNP и цистатина С, что не было выявлено для HIF-1 α (p=0,82) и индекса гипоксии (p=0,05).

Пациенты с хроническим кардиоренальным синдромом чаще имели анемию: 16 (32,6%) по сравнению с пациентами без ХБП (1; 6,3%) (p=0,03).

У пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН наблюдалась обратная корреляция между уровнем эритропоэтина и уровнем гемоглобина ($r=-0,54$, $p=0,001$), но с HIF-1 α связи не выявлено ($r=-0,06$, $p=0,58$). Параметры биомаркеров в зависимости от наличия анемии у больных с ХСН представлены в Таблице 3.24.

Таблица 3.24 – Значения биомаркеров у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН в зависимости от наличия анемии

Показатели, Me (IQR)	Пациенты с ХСН без анемии (n=63)	Пациенты с ХСН с анемией (n=17)	p
эЭПО, мМЕ/мл	4,9 (1,7; 8,2)	17,4 (8,9; 24,8)	<0,0001
NT-proBNP, пг/мл	165,7 (135,0; 1001,3)	959,9 (432,9; 2750,0)	0,005
Цистатин С, мг/л	1,01 (0,81; 1,342)	1,39 (0,78; 2,33)	0, 1
Индекс гипоксии, мМЕ/нг	70,2 (32,2; 154,7)	355,7 (138,4; 301,5)	0,0003

Примечания. Индекс гипоксии – отношение эндогенного эритропоэтина к фактору, индуцируемому гипоксией-1 α , эЭПО – эндогенный эритропоэтин, NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа

Следует отметить, что наблюдалась прямая взаимосвязь между уровнем эЭПО, NT-proBNP и выраженностью одышки ($r=0,31$, $p=0,007$; $r=0,55$, $p=0,001$ соотв.). Значения эЭПО, эЭПО, скорректированного на гемоглобин, индекса гипоксии не различались в зависимости от ФК и стадии ХСН ($p>0,05$).

Резюме

Пациенты пожилого и старческого возраста с хроническим кардиоренальным синдромом имеют более высокие показатели эндогенного эритропоэтина (в том числе скорректированного на гемоглобин), NT-proBNP и индекса гипоксии. Наблюдается достоверная взаимосвязь между рСКФ и NT-proBNP, что не прослеживается с HIF-1 α и индексом гипоксии.

3.3.3 Биомаркеры воспаления и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью

Средний уровень интерлейкина-8 (ИЛ-8) у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН составил 10,8 (8,2;17,3) пг/мл, интерлейкина -18 (ИЛ-18) – 254,3 (209,3; 355,1) пг/мл, интерлейкина -6 (ИЛ-6) – 10,2 (6,4;21,3) пг/мл, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) – 227,2 (175,3; 358,1) мЕ/мл. Сравнительная характеристика биомаркеров в зависимости от наличия ХБП у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН представлена в Таблице 3.25.

Таблица 3.25 – Биомаркеры воспаления и VEGF у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН в зависимости от наличия ХБП

Показатели, Me (IQR)	Пациенты с ХСН с ХБП (n=49)	Пациенты с ХСН без ХБП (n=31)	p
Интерлейкин -6, пг/мл	14,1 (8,4;32,9)	8,1 (4,7;11,3)	0,0005
Интерлейкин -8, пг/мл	11,1 (8,3;18,6)	10,1 (8,1;15,1)	0,42
Интерлейкин -18, пг/мл	238,1 (211,7; 317,2)	259,3 (196,1; 388,6)	0,79
VEGF, мЕ/мл	264,1 (180,4; 378,5)	220,5 (173,2; 318,5)	0,51

Примечания. ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

Разницы изученных биомаркеров в зависимости от пола у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН не наблюдалось ($p > 0,05$). При увеличении возраста увеличивалась концентрации ИЛ-6 ($r = 0,46$, $p < 0,0001$), что не отмечалось для других изучаемых биомаркеров (Рисунок 3.31).

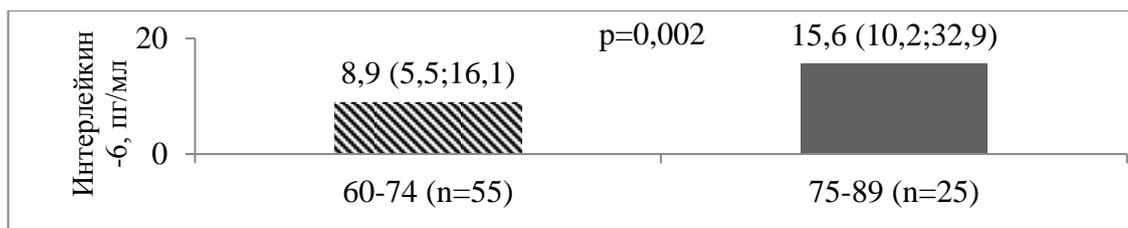


Рисунок 3.31 – Интерлейкин-6 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от возраста

Примечания. 60-74 – пожилой возраст; 75-89 – старческий возраст

Наблюдалось значимое увеличение интерлейкина-6 у пациентов с ХСН и ХБП по сравнению с пациентами без ХБП: 14,1 (8,4;32,9) и 8,1 (4,7;11,3) пг/мл, соотв., $p=0,0005$. Взаимосвязи интерлейкина-6 с другими изученными биомаркерами у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН представлены в Таблице 3.26

Таблица 3.26 – Взаимосвязи интерлейкина-6 и биомаркеров у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН

Параметры	r	p
ИЛ-6 / NT-proBNP	0,53	<0,0001
ИЛ-6 / эЭПО	0,47	<0,0001
ИЛ-6 / Индекс гипоксии	0,38	0,0005
ИЛ-6 / HIF-1 α	0,11	0,31
ИЛ-6 / Цистатин С	0,26	0,02
ИЛ-6 / рСКФ	-0,42	0,0001
ИЛ-6/ ИЛ-8	0,31	0,005
ИЛ-6 / ИЛ-18	0,07	0,53
ИЛ-6 / VEGF	0,19	0,09

Примечания. Коэффициент корреляции Спирмена. ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИЛ-8 – интерлейкин-8, ИЛ-18 – интерлейкин-18, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, эЭПО – эндогенный эритропоэтин, HIF-1 α – фактор, индуцируемый гипоксией-1 α , NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

Наблюдалась значимая прямая взаимосвязь между ИЛ-6 и NT-proBNP ($r=0,53$, $p<0,0001$). Обращает внимание значимая взаимосвязь между ИЛ-6 и биомаркерами гипоксии: эЭПО ($r=0,47$, $p <0,0001$), индексом гипоксии ($r=0,38$, $p=0,0005$). Обратная взаимосвязь выявлена между ИЛ-6 и рСКФ ($r=-0,42$, $p=0,0001$). При анализе значений ИЛ-6 в зависимости от стадии ХБП различий не наблюдалось ($p=0,59$).

При оценке взаимосвязей между провоспалительными цитокинами и VEGF наблюдалась прямая корреляция между ИЛ-6 и ИЛ-8 ($r=0,31$, $p=0,005$), ИЛ-8 и ИЛ-18 ($r=0,38$, $p=0,0004$) у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН. Обращает внимание взаимосвязь ИЛ-8 с HIF-1 α ($r=0,37$, $p=0,0006$) (Таблица 3.27).

показателей провоспалительных биомаркеров и VEGF в зависимости от уровня коморбидности представлены в Таблице 3.29.

Таблица 3.29 – Значения биомаркеров у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН в зависимости от коморбидности

Показатели, Me (IQR)	Высокая коморбидность (n=44)	Низкая коморбидность (n=36)	p
Интерлейкин -8, пг/мл	10,8(7,4; 20,5)	10,8 (8,6; 14,5)	0,83
Интерлейкин -18, пг/мл	253,9 (201,7; 509,8)	257,8 (219,8; 320,3)	0,77
Интерлейкин -6, пг/мл	13,7 (8,4; 32,9)	7,8 (4,8;12,7)	0,0015
VEGF, мЕ/мл	264,1 (180,6; 429,9)	206,3 (164,4;309,3)	0,17

Примечания. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

У пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН с высокой коморбидностью по сравнению с пациентами с низкой коморбидностью наблюдался более высокий ИЛ-6 ($p=0,0015$), что не было выявлено для других биомаркеров ($p>0,05$). У пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией ИЛ-6 был выше по сравнению с пациентами без анемии: 29,3 (15,6; 36,0) и 9,4 (5,5;15,3) пг/мл, соотв., $p=0,0003$.

Обращает внимание прямая взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и выраженностью одышки ($r=0,51$, $p<0,0001$), обратная связь с пробой при наклоне туловища вперед (СРОНТВ) ($r=-0,39$, $p=0,0004$) у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН. Клинические особенности ХСН при ИЛ-6 более 29,3 пг/мл представлены в Таблице 3.30.

Таблица 3.30 – Клинические особенности ХСН у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от уровня ИЛ-6

Показатели, Me (IQR)	ИЛ-6 более 29,3 пг/мл (n=14)	ИЛ-6 менее 29,3 пг/мл (n=66)	p
ФК ХСН	3 (2; 3)	2 (2; 3)	0,007

Продолжение Таблицы 3.30

Показатели, Me (IQR)	ИЛ-6 более 29,3 пг/мл (n=14)	ИЛ-6 менее 29,3 пг/мл (n=66)	p
Тест 6-минутной ходьбы, м	295,9 (288; 302)	350 (290; 395)	0,01
ШОКС, баллы	7 (4; 8)	4 (3; 6)	0,007

Примечания. ИЛ-6 – интерлейкин-6, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ШОКС – Шкала Оценки Клинического Состояния пациентов

Резюме

Больные с хроническим кардиоренальным синдромом имеют более высокие показатели интерлейкина-6. Наблюдается значимая взаимосвязь между рСКФ и ИЛ-6, что не прослеживается для других провоспалительных биомаркеров (ИЛ-8, ИЛ-18) и VEGF. Более высокий уровень ИЛ-6 выявлен у пациентов пожилого и старческого возраста с высокой коморбидностью и при наличии анемии. При значении ИЛ-6, превышающим 29,3 пг/мл в сыворотке крови, наблюдалось более тяжелое течение ХСН у пациентов пожилого и старческого возраста. При анализе взаимосвязей биомаркеров гипоксии и воспаления обращают внимания корреляции ИЛ-6 с эндогенным эритропоэтином и индексом гипоксии, а также взаимосвязь ИЛ-8 с HIF-1 α .

3.4 Прогноз пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

3.4.1 Прогноз пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек (ретроспективный этап исследования)

Для оценки долгосрочного прогноза ретроспективно проведен анализ медицинской документации 286 пациентов со стабильной сердечно-сосудистой патологией (145 женщин и 141 мужчина, средний возраст 67,3 \pm 5,8 лет), в том числе 151 (52,8%) пациент с ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м². Срок наблюдения за больными составил 63 (55;78) месяца.

За время наблюдения умерло 67 (23,4%) пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией. Учитывая отсутствие данных о причине смерти у части пациентов, сердечно-сосудистая смертность не анализировалась. У 31 (10,8%) пациента наблюдались повторные сердечно-сосудистые события с медианой времени до наступления события 18 (4;40) месяцев от индексной госпитализации. Количество повторных госпитализаций в связи с обострением сердечно-сосудистой патологии составило 2 (1;3) со средней общей длительностью за период наблюдения 23 (12;40) дня и медианой времени до повторной госпитализации 12 (6,5;19) месяцев от индексной госпитализации. Анализ прогноза пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП представлен в Таблице 3.31.

Таблица 3.31– Прогноз пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м²

Параметры	Пациенты с ХБП (n=151)	Пациенты без ХБП (n=135)	p, χ^2
Выжившие, n (%) Умершие, n (%)	108 (71,5) 43 (28,5)	111 (82,2) 24 (17,8)	$\chi^2=4,55$; p=0,03
Число сердечно-сосудистых событий, n (%)	20 (13,2)	11(8,1)	$\chi^2=1,92$; p=0,17
Время до наступления сердечно-сосудистого события (Me (IQR), месяцы)	19 (5;35)	14 (10;32)	0,78
Число госпитализаций вследствие обострений сердечно-сосудистых заболеваний, n (%)	1(1;4)	2(1;3)	0,31
Время до первой повторной госпитализаций вследствие обострений сердечно-сосудистых заболеваний (Me (IQR), месяцы)	11 (3;16)	12 (11;24)	0,83
Длительность госпитализаций за период наблюдения вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (Me (IQR), дни)	28 (14;40)	16 (12;40)	0,03

Примечания. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек

При проведении логистического регрессионного анализа, установлено, что наличие ХБП с рСКФ менее $60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией ассоциировано со значимым риском смерти (ОР 1,84; 95% ДИ 1,04–3,24; $p=0,035$) (Рисунок 3.32).

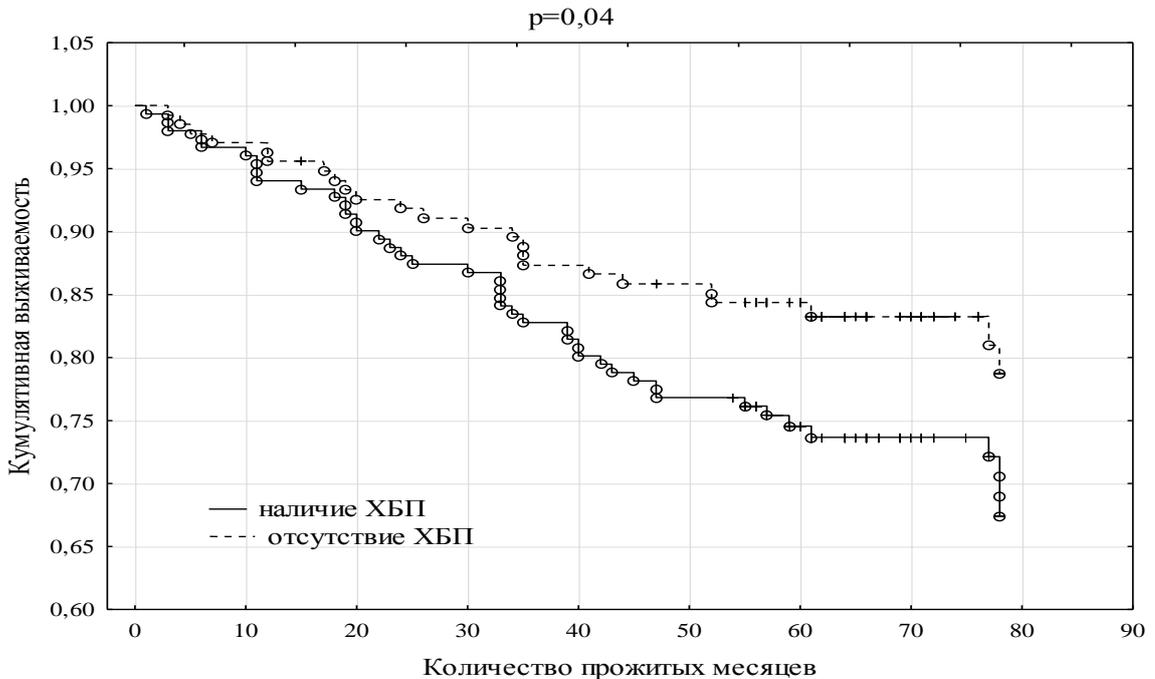


Рисунок 3.32 – Кумулятивная выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП с рСКФ менее $60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$

Примечания. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек

Резюме

Наличие ХБП у пациентов пожилого и старческого возраста ассоциировано со значимым риском смерти за пятилетний период наблюдения (ОР 1,84; 95% ДИ 1,04–3,24; $p=0,035$). Различий в частоте и длительности госпитализаций вследствие обострения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия ХБП не выявлено. Следует отметить, что 106 (37,1%) пациентов

пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией исходно имели ХБП 3 а стадии.

3.4.2 Прогноз пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек (проспективный этап исследования)

Из 472 пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией прогноз был оценен у 405 (85,8%) пациентов. Срок наблюдения за больными составил 12 месяцев.

За время наблюдения умерло 47 (11,6%) пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией. Учитывая отсутствие данных о причине смерти у части пациентов, сердечно-сосудистая смертность не анализировалась. У 29 (7,2%) пациентов наблюдались повторные сердечно-сосудистые события в течение года. В целом (n=405), количество повторных госпитализаций в течение года в связи с обострением сердечно-сосудистой патологии и от всех причин составило 1 (0;1) со средней длительностью 13 (10;15) дней при госпитализации от всех причин и 10 (10;15) дней – при обострении сердечно-сосудистой патологии.

Анализ прогноза пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП представлен в Таблице 3.32.

Таблица 3.32 – Прогноз пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м²

Параметры	Пациенты с ХБП (n=267)	Пациенты без ХБП (n=138)	р, χ^2
Выжившие, n (%)	229 (71,5)	129 (82,2)	$\chi^2=4,55$, p=0,03
Умершие, n (%)	38 (28,5)	9 (17,8)	
Число сердечно-сосудистых событий, n (%)	19 (13,2)	10(8,1)	$\chi^2=0,02$, p=0,88

Продолжение Таблицы 3.32

Параметры	Пациенты с ХБП (n=267)	Пациенты без ХБП (n=138)	p, χ^2
Число госпитализаций вследствие обострений сердечно-сосудистых заболеваний, n (%)	1(0;2)	1(0;1)	0,81
Число госпитализаций вследствие всех причин, n (%)	1(0;2)	1(0;1)	0,81
Среднегодовая длительность госпитализаций вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (Me (IQR), дни)	13(10;16,5)	12 (10;14)	0,84
Среднегодовая длительность госпитализаций вследствие всех причин (Me (IQR), дни)	13 (10;16)	10 (10;14)	0,22

Примечания. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек

При проведении логистического регрессионного анализа, установлено, что увеличение наличие ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² у пациентов пожилого и старческого возраста со с сердечно-сосудистой патологией ассоциировано со значимым риском смерти в течение года (ОР 2,37; 95% ДИ 1,11–5,09; p=0,017) (Рисунок 3.33).

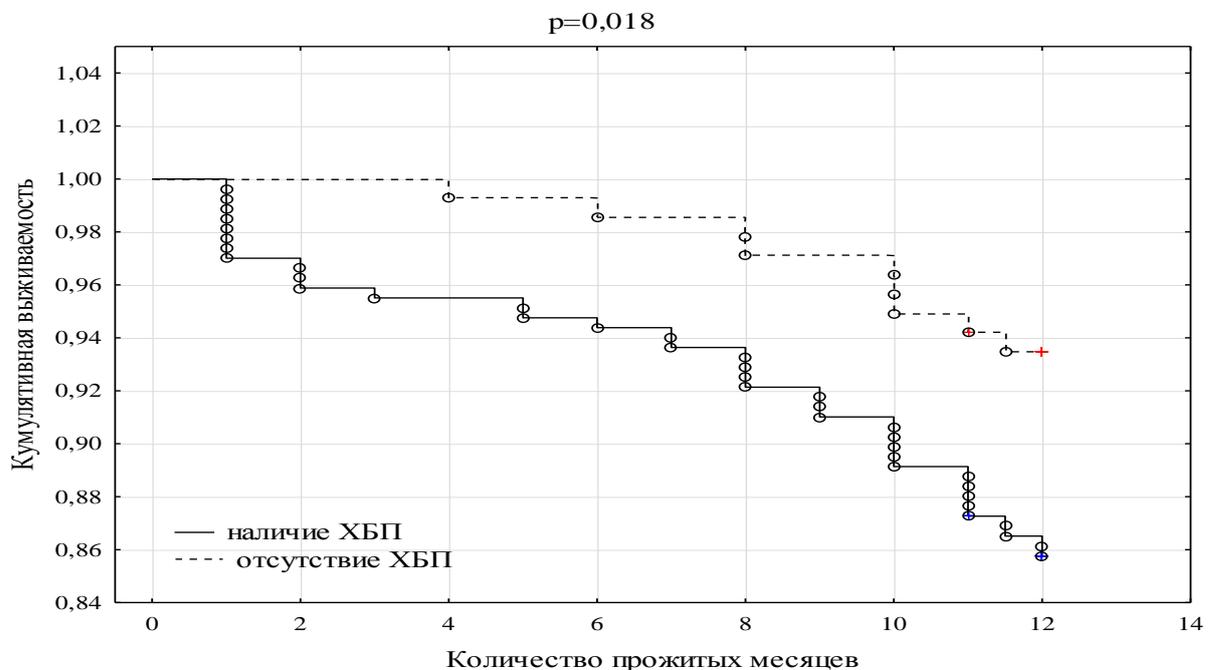


Рисунок 3.33 – Кумулятивная выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м²

Примечания. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек

При проведении регрессионного анализа Кокса была получена математическая модель ($\chi^2=36,8$, $p<0,0001$) для оценки прогноза годовой летальности пациентов с ХБП (Таблица 3.33).

Таблица 3.33 – Результаты регрессионного анализа Кокса у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м²

Независимые переменные	БЕТА	Стандартная ошибка БЕТА	ОР	95%ДИ	p
Пол	0,014	0,351	1,01	0,51-2,02	0,97
Индекс ТМТ	1,032	0,343	2,81	1,43-5,49	0,003
Наличие анемии	0,157	0,381	1,17	0,55-2,47	0,68
Наличие альбуминурии/протенурии	1,268	0,351	3,55	1,79-7,07	0,0003
ИК Чарлсон	0,232	0,102	1,26	1,03-1,54	0,02

Примечания. ДИ – доверительный интервал, ИК Чарлсон – модифицированный ИК Чарлсон с учетом возраста, индекс ТМТ – индекс тощей массы тела более 20,6 кг/м², ОР – относительный риск, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

При оценке риска с поправкой на пол, сопутствующую патологию, возраст (модифицированный ИК Чарлсон с учетом возраста, анемия), наличие альбуминурии/протеинурии, индекс ТМТ и ИК Чарлсон были независимо ассоциированы со смертностью в течение года ($p<0,05$).

При использовании многофакторного метода деревьев классификаций была получена математическая модель ($Y=1,59*\text{наличие альбуминурии/протеинурии} + 1,38*\text{ИК Чарлсон} + 1,30*\text{Индекс ТМТ}$; $\chi^2=37,7$, $p<0,0001$) для оценки смертности в течение года у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и ХБП (Рисунок 3.34).

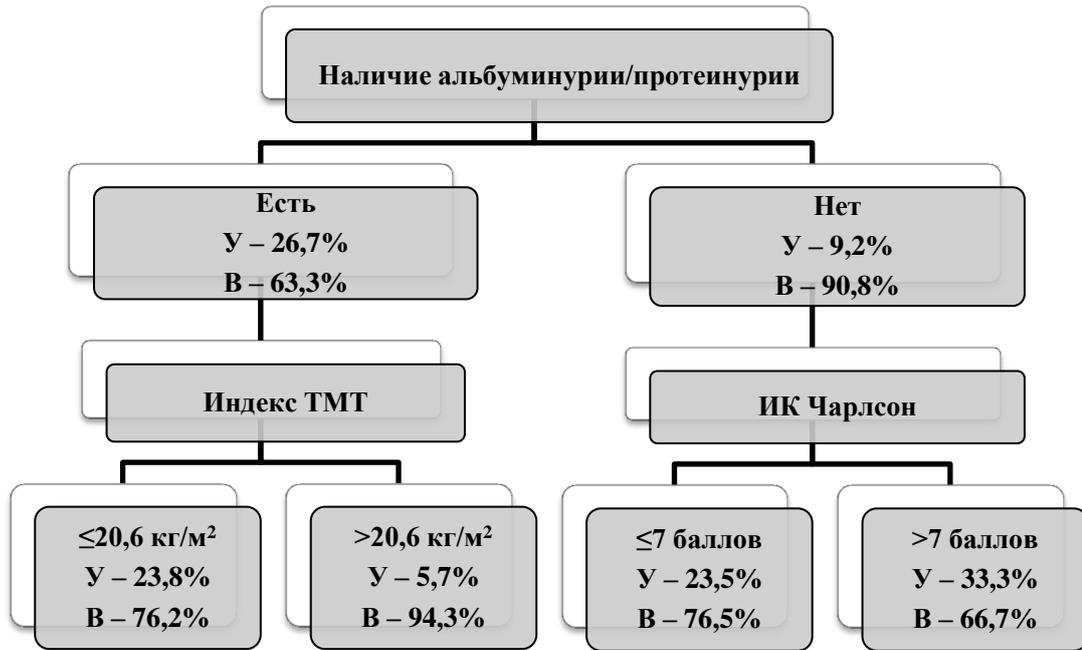


Рисунок 3.34 – Модель прогноза годовой смертности у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП

Примечания: ИК – модифицированный индекс коморбидности Чарлсон с учетом возраста, индекс ТМТ – индекс тощей массы тела, ХБП – хроническая болезнь почек, У – умершие, В – выжившие

Из представленной модели следует, что у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП при наличии альбуминурии/протеинурии неблагоприятным фактором является индекс ТМТ $\leq 20,6$ кг/м² (у пациентов с индексом ТМТ более 20,6 кг/м² риск снижался до 5,7%). При отсутствии альбуминурии/протеинурии – значимым фактором является ИК Чарлсон более 7 баллов (при значениях ≤ 7 баллов риск снижался до 23,5%). Устойчивость модели была подтверждена кросс-проверкой. Проверка полученной модели была проведена с использованием ROC-анализа (чувствительность – 73,7%, специфичность – 72,4% (AUC=0,76); p=0,0015), что соответствует оценке «хорошо» экспертной шкалы оценки качества модели.

Резюме

Наличие ХБП у пациентов пожилого и старческого возраста ассоциировано со значимым риском смерти в течение года (ОР 2,37; 95% ДИ

1,11–5,09; $p=0,017$). Различий в частоте и длительности госпитализаций вследствие обострения сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин в течение года у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия ХБП не выявлено. Основными независимыми факторами, влияющими на годовую летальность пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП являются альбуминурия/протеинурия, индекс ТМТ и модифицированный ИК Чарлсон. При наличии альбуминурии/протеинурии основным неблагоприятным прогностическим фактором следует считать индекс ТМТ менее $20,6 \text{ кг/м}^2$; при отсутствии альбуминурии/протеинурии – модифицированный ИК Чарлсон более 7 баллов ($\chi^2=37,7$, $p<0,0001$; AUC =0,76).

3.4.3 Прогностическое значение биомаркеров миокардиальной, почечной дисфункции, гипоксии и воспаления у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью

За время наблюдения умерло 16 (20%) из 80 пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН. Оценка значений биомаркеров в зависимости от выживаемости представлена в Таблице 3.34.

Таблица 3.34 – Значения биомаркеров у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН в зависимости от выживаемости в течение года

Показатели, Me(IQR)	Пациенты выжившие (n=64)	Пациенты умершие (n=16)	p
эЭПО, мМЕ/мл	5,76 (1,71; 8,85)	16,92 (5,43; 64,57)	0,0004
NT-proBNP, пг/мл	162,1 (135,0; 930,7)	1126,3 (551,8; 2750,0)	<0,0001
Цистатин С, мг/л	0,99 (0,79; 1,3)	1,49 (0,88; 2,13)	0,04
Индекс гипоксии, мМЕ/нг	74,1 (32,5; 158,8)	157,1 (75,4; 464,2)	0,0004
НIF-1 α , нг/мл	0,05 (0,04; 0,07)	0,08 (0,06; 0,11)	0,01
эЭПО, кор. Нb, мМЕ/мл	42,4 (12,5; 68,7)	114,9 (32,3; 304,1)	0,0004

Продолжение Таблицы 3.34

Показатели, Me(IQR)	Пациенты выжившие (n=64)	Пациенты умершие (n=16)	p
HIF-1 α , кор. Hb, нг/мл	0,059 (0,045;0,082)	0,086 (0,062; 0,115)	0,0002
ИЛ -8, пг/мл	12,8 (7,4;27,1)	10,6 (8,2;15,6)	0,49
ИЛ -18, пг/мл	284,8 (216,9; 542,7)	252,6 (206,9; 337,9)	0,21
ИЛ -6, пг/мл	10,1 (5,8;15,9)	31,1 (9,2;37,2)	0,005
VEGF, мЕ/мл	387,8 (168,6; 599,5)	226,2 (175,3; 320,5)	0,13

Примечания. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, эЭПО – эндогенный эритропоэтин, HIF-1 α – фактор, индуцируемый гипоксией-1 α , HIF-1 α , кор. Hb – фактор, индуцируемый гипоксией-1 α , скорректированный на гемоглобин, индекс гипоксии – отношение эндогенного эритропоэтина к фактору, индуцируемому гипоксией-1 α , эЭПО – эндогенный эритропоэтин, эЭПО, кор.Hb – эндогенный эритропоэтин, скорректированный на гемоглобин, NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

Уровень эЭПО был значительно выше в группе умерших пациентов с ХСН, чем выживших (16,92 (5,43; 64,57) и 5,76 (1,71; 8,85) мМЕ/мл, соотв., $p=0,0004$), как уровень NT-proBNP (1126,3 (551,8; 2750,0) и 162,1 (135,0; 930,7) пг/мл, соотв., $p<0,0001$) и уровень HIF-1 α (0,08 (0,06; 0,11) и 0,05 (0,04; 0,07) нг/мл, соотв., $p=0,01$).

HIF-1 α , скорректированный на гемоглобин, у умерших пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН был выше, чем у выживших – 0,086 (0,062; 0,115) и 0,059 (0,045;0,082) нг/мл, соотв., $p=0,0002$, также как и эЭПО, скорректированный на гемоглобин (114,9 (32,3; 304,1) и 42,4 (12,5; 68,7) мМЕ/мл, соотв., $p=0,0004$) и индекс гипоксии (157,1 (75,4; 464,2) и 74,1 (32,5; 158,8) мМЕ/нг, соотв., $p=0,0004$). Уровень цистатина С был выше в группе умерших пациентов с ХСН, чем у выживших (1,49 (0,88; 2,13) и 0,99 (0,79; 1,3) мг/л, соотв., $p=0,04$) и в дальнейшем анализе не учитывался.

Среди провоспалительных маркеров только ИЛ-6 был значимо выше в группе умерших пациентов по сравнению с выжившими: 31,1 (9,2;37,2) и 10,1 (5,8;15,9) пг/мл, соотв., $p=0,005$.

Результаты проведенного ROC-анализа для биомаркеров у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН представлены в Таблице 3.35.

Таблица 3.35 – Прогностическая значимость биомаркеров у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН

Параметры	Отрезная точка	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC	p
эЭПО, мМЕ/мл	>16,19	56,2	93,7	0,79	<0,0001
NT-proBNP, пг/мл	>232,5	94	63	0,82	0,0001
HIF-1 α , кор. Hb, нг/мл	>0,059	81	67	0,72	0,004
эЭПО, кор. Hb, мМЕ/мл	>13,3	56,2	90,6	0,74	0,003
Индекс гипоксии, мМЕ/нг	> 287	47	95	0,96	0,018
ИЛ-6, пг/мл	>29,3	56,2	90,6	0,73	0,002

Примечания. ИЛ-6 – интерлейкин-6, индекс гипоксии – отношение эндогенного эритропоэтина к фактору, индуцируемому гипоксией-1 α , ХСН – хроническая сердечная недостаточность, эЭПО – эндогенный эритропоэтин; эЭПО кор. Hb – эндогенный эритропоэтин, скорректированный на гемоглобин; HIF-1 α , кор. Hb – фактор, индуцируемый гипоксией-1 α , скорректированный на гемоглобин, NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа

NT-proBNP более 232,5 пг/мл ассоциирован с более высокой летальностью в течение года у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН (ОР 19,3; 95% ДИ 2,3–160,1; $p=0,005$). На Рисунке 3.35 (а – г) представлены кривые выживаемости Каплана-Мейера для пациентов с ХСН в зависимости от значения биомаркеров гипоксии и воспаления.

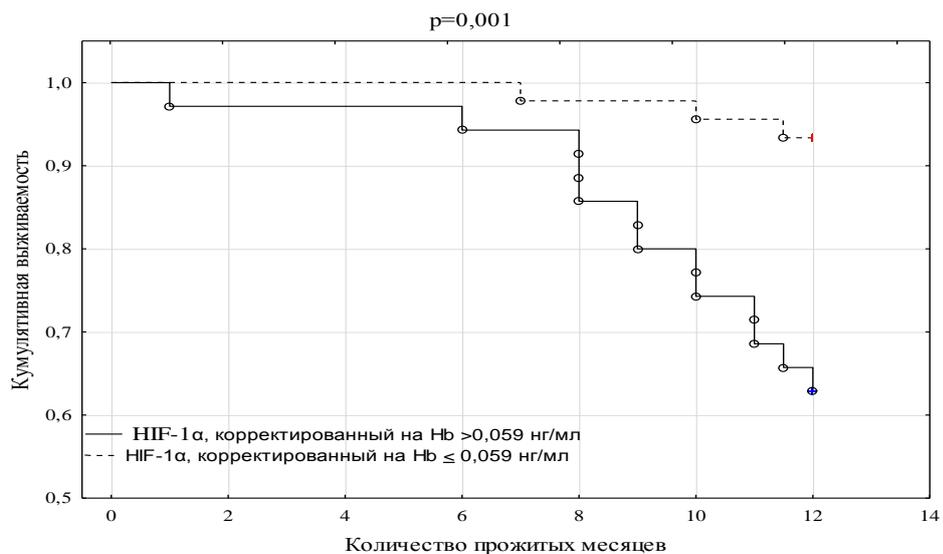


Рисунок 3.35 а – Кумулятивная выживаемость пациентов с ХСН в зависимости от уровня HIF-1 α , скорректированного на гемоглобин (ОР 2,4; 95% ДИ 1,56–3,56; $p<0,0001$)

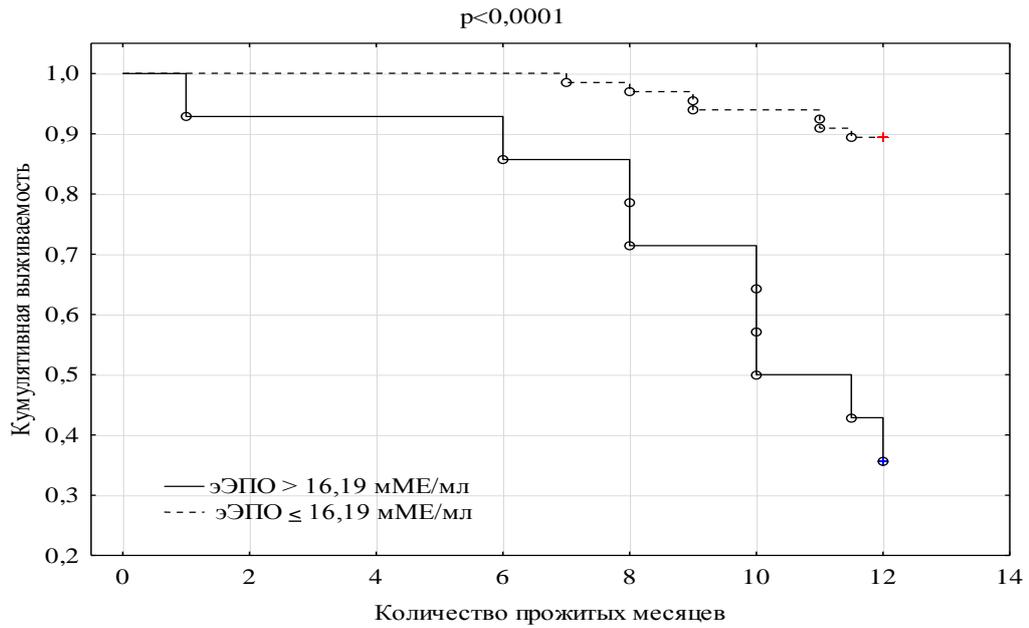


Рисунок 3.35 б – Кумулятивная выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН в зависимости от уровня эЭПО (ОР 15,2; 95% ДИ 3,87–59,48; $p < 0,0001$)

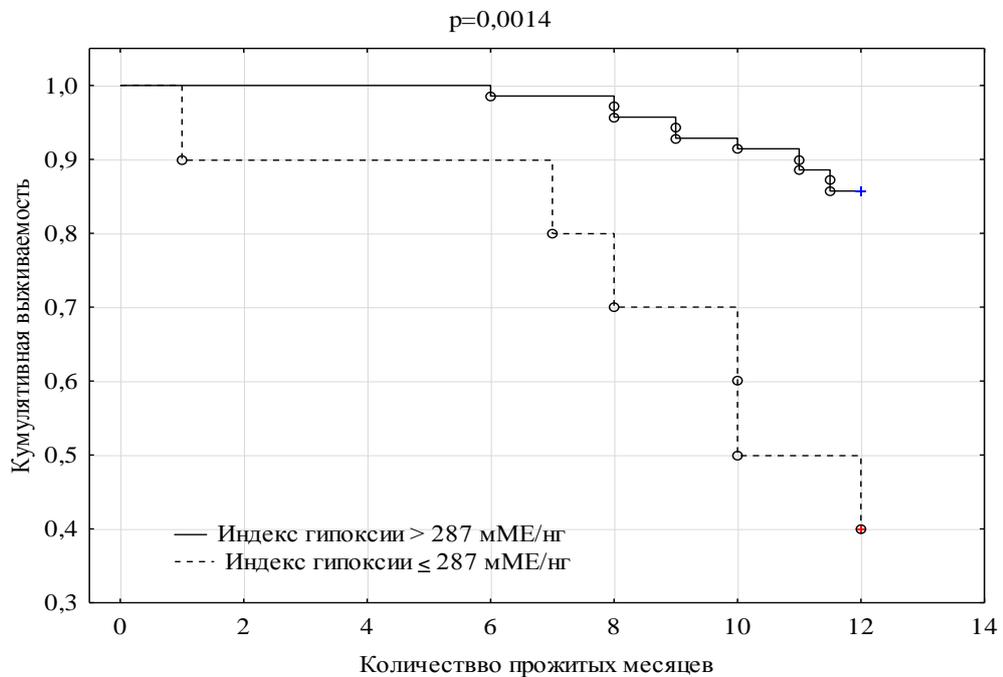


Рисунок 3.35 в – Кумулятивная выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН в зависимости от индекса гипоксии (ОР 12,2; 95% ДИ 2,62–56,84; $p = 0,0014$)

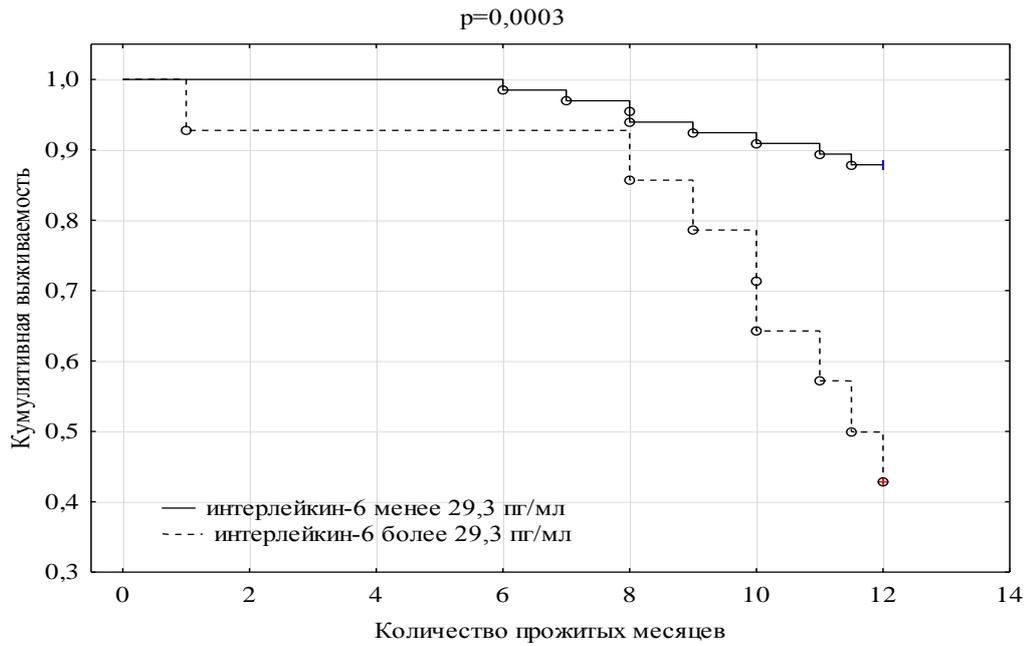


Рисунок 3.35 г – Кумулятивная выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН в зависимости от уровня интерлейкина-6 (ОР 8,5; 95% ДИ 2,2–32,2; p=0,0012)

Примечания. ИЛ-6 – интерлейкин-6, индекс гипоксии – отношение эндогенного эритропоэтина к фактору, индуцируемому гипоксией-1 α , ХСН – хроническая сердечная недостаточность, эЭПО – эндогенный эритропоэтин, HIF-1 α , кор. Hb – фактор, индуцируемый гипоксией-1 α , скорректированный на гемоглобин

Совместный индекс (эЭПО > 16,19 мМЕ/мл и NT-proBN > 232,5 пг/мл) прогнозировал смерть у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН в течение года (ОР 15; 95% ДИ 3,6–62,7; p=0,0008) (чувствительность – 50%, специфичность – 93,7% (AUC=0,72); p=0,001). Совместный индекс (индекс гипоксии > 287 мМЕ/нг и NT-proBNP > 232,5 пг/мл) ассоциирован с более высокой годовой летальностью у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН (ОР 14,5; 95% ДИ 3,8–54,4; p=0,0001) (чувствительность – 75%, специфичность – 82,8% (AUC=0,79); p<0,0001).

При проведении регрессионного анализа Кокса была получена математическая модель ($Y=1,98*\text{эЭПО} + 2,57*\text{NT-proBNP}$; $\chi^2=30,7$, p=0,0002), с достаточной степенью надежности позволяющая оценить влияние отдельных параметров на выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН в течение года (Таблица 3.36).

Таблица 3.36 – Результаты регрессионного анализа Кокса по оценке влияния клинических параметров и биомаркеров на общую смертность пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН

Независимые переменные	БЕТА	Стандартная ошибка БЕТА	ОР	95% ДИ	p
Пол	0,093	0,583	0,91	0,29-2,85	0,71
Тест шестиминутной ходьбы, м	0,005	0,005	0,99	0,98-1,00	0,27
эЭПО, мМЕ/мл	1,184	0,567	3,27	1,08-9,91	0,03
NT-proBNP, пг/мл	1,823	1,164	6,23	0,64-60,6	0,12
HIF-1 α , кор. Hb, нг/мл	1,160	0,685	3,19	0,83-12,2	0,09
ИЛ-6, пг/мл	0,003	0,004	1,00	0,98-1,01	0,52
ФВ ЛЖ, %	0,008	0,025	0,99	0,94-1,04	0,72
ИК Чарлсон, баллы	0,048	0,138	0,95	0,73- 1,25	0,73

Примечания. ДИ – доверительный интервал, ИК Чарлсон – модифицированный ИК Чарлсон с учетом возраста, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ОР – относительный риск, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, HIF-1 α , кор. Hb – фактор, индуцируемый гипоксией-1 α , скорректированный на гемоглобин, NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа

При использовании многофакторного метода деревьев классификаций была получена математическая модель ($\chi^2=36,8$, $p<0,0001$) для оценки смертности в течение года у пациентов с ХСН (Рисунок 3.36).

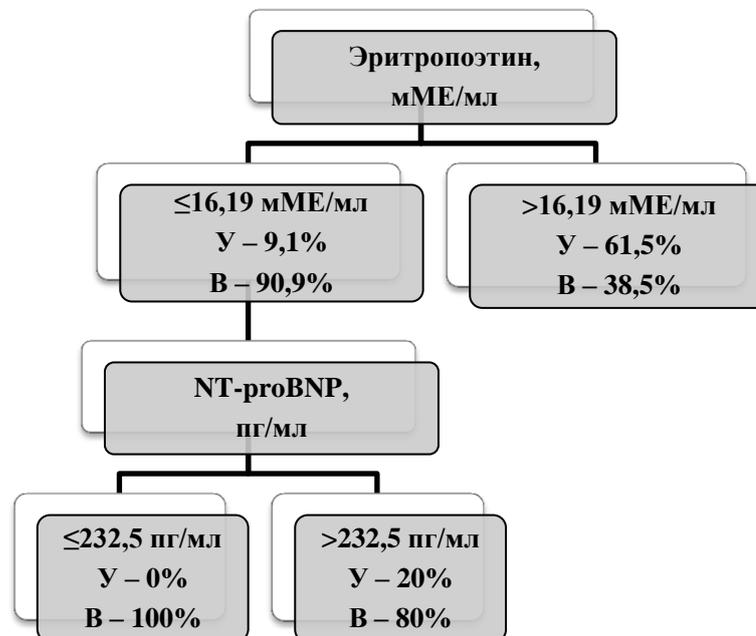


Рисунок 3.36– Модель прогноза годовой смертности у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН

Примечания. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, эЭПО – эндогенный эритропоэтин, NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа, У – умершие, В – выжившие

Из представленной модели следует, что у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН при наличии эЭПО менее 16,19 мМЕ/мл неблагоприятным прогностическим фактором является NT-proBNP более 232,5 пг/мл (у пациентов с NT-proBNP \leq 232,5 пг/мл риск снижался до 0). Устойчивость модели была подтверждена кросс-проверкой и использованием ROC-анализа (чувствительность – 67,1%; специфичность – 92,3% (AUC=0,87); $p=0,0015$), что соответствует оценке «очень хорошо» экспертной шкалы оценки качества модели.

Резюме

Биомаркеры миокардиальной и почечной дисфункций, гипоксии (эЭПО, HIF-1 α , индекс гипоксии), интерлейкин-6 в определенной степени позволяют оценить прогноз пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью. Однако, уровень эндогенного эритропоэтина у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью независимо от других факторов более значимо ассоциирован со смертностью пациентов, чем общепринятый биомаркер тяжести и прогноза при хронической сердечной недостаточности – NT-proBNP. Основным неблагоприятным прогностическим маркером годовой летальности у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью является эндогенный эритропоэтин более 16,19 мМЕ/мл; при эндогенном эритропоэтине менее 16,19 – мМЕ/мл основным неблагоприятным фактором прогноза у больных пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью является NT-proBNP более 232,5 пг/мл ($\chi^2=36,8$, $p<0,0001$; AUC=0,87).

3.5 Качество жизни, когнитивные функции и старческая астения у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

3.5.1 Качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

Результаты оценки качества жизни с использованием опросника «SF-36» (Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey) пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП представлены в Таблице 3.37.

Таблица 3.37 – Показатели качества жизни (SF-36) пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

Шкалы качества жизни, Me(IQR)	Пациенты (n=160)	Пол		
		Мужчины (n=56)	Женщины (n=104)	p
Физическое функционирование (PF), баллы	32,5 (15;55)	34,5 (15;52,5)	31 (15;55)	0,80
Физическо-ролевое функционирование (RP), баллы	0 (0;25)	0 (0;25)	0 (0;50)	0,59
Физическая боль (BP), баллы	41,0 (31;52)	41,0 (31;52)	41,0 (31;52)	0,55
Общее здоровье (GH), баллы	50,0 (45;55)	50,0 (45;55)	50,0 (45;55)	0,44
Жизненная сила (VT), баллы	45,0 (35;55)	47,5 (32,5;55)	40,0 (35;52,5)	0,12
Социальное функционирование (SF), баллы	50,0 (37;62,5)	50,0 (37,5;68,6)	50,0 (37,5;62,5)	0,81
Эмоционально-ролевое функционирование (RE), баллы	0 (0;33,3)	0 (0;33,3)	0 (0;33,3)	0,84
Психическое здоровье (MH), баллы	52,0 (40;62)	58,0 (48;68)	48,0 (40;60)	0,004

В целом, у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП «физический компонент» (PH) здоровья составил $34,9 \pm 6,6$ баллов, «психологический компонент» (MH) – $185,4 \pm 32,2$ баллов. У пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП наблюдались крайне низкие показатели по шкалам «физическо-ролевое функционирование» и «эмоционально-ролевое функционирование». У мужчин по сравнению с женщинами наблюдались более высокие показатели по шкале «психическое здоровье» ($p=0,004$).

Сравнение шкал качества жизни пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия ХБП представлено в Таблице 3.38.

Таблица 3.38 – Показатели качества жизни (SF-36) пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия хронической болезни почек

Шкалы качества жизни, Me(IQR)	Пациенты с ХБП (n=160)	Пациенты без ХБП (n=76)	p
Физическое функционирование (PF), баллы	32,5 (15;55)	47,5 (30;70)	0,002
Физическо-ролевое функционирование (RP), баллы	0 (0;25)	0 (0;25)	0,9
Физическая боль (BP), баллы	41,0 (31;52)	41,0 (31;62)	0,2
Общее здоровье (GH), баллы	50,0 (45;55)	50,0 (45;55)	0,1
Жизненная сила (VT), баллы	45,0 (35;55)	45 (37,5;55)	0,2
Социальное функционирование (SF), баллы	50,0 (37;62,5)	62,5 (50;75)	0,02
Эмоционально-ролевое функционирование (RE), баллы	0 (0;33,3)	33 (0;100)	0,048
Психическое здоровье (MH), баллы	52,0 (40;62)	52,0 (44;66)	0,2

При сравнении качества жизни пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией с ХБП наблюдались более низкие показатели по шкалам «физическое функционирование» (32,5 (15;55) и 47,5(30;70) баллов, $p=0,002$) и «социальное функционирование» (50,0 (37;62,5) и 62,5 (50;75) баллов, $p=0,02$) по сравнению с пациентами без ХБП.

Обращают внимания более низкие баллы по общему «психологическому компоненту» здоровья у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией с ХБП по сравнению с больными без ХБП: 178,3 (145,2; 216,4) и 206,5 (170,1; 253,9) баллов, соотв., $p=0,01$. При этом показатели общего «физического компонента» здоровья не различались (Рисунок 3.37).

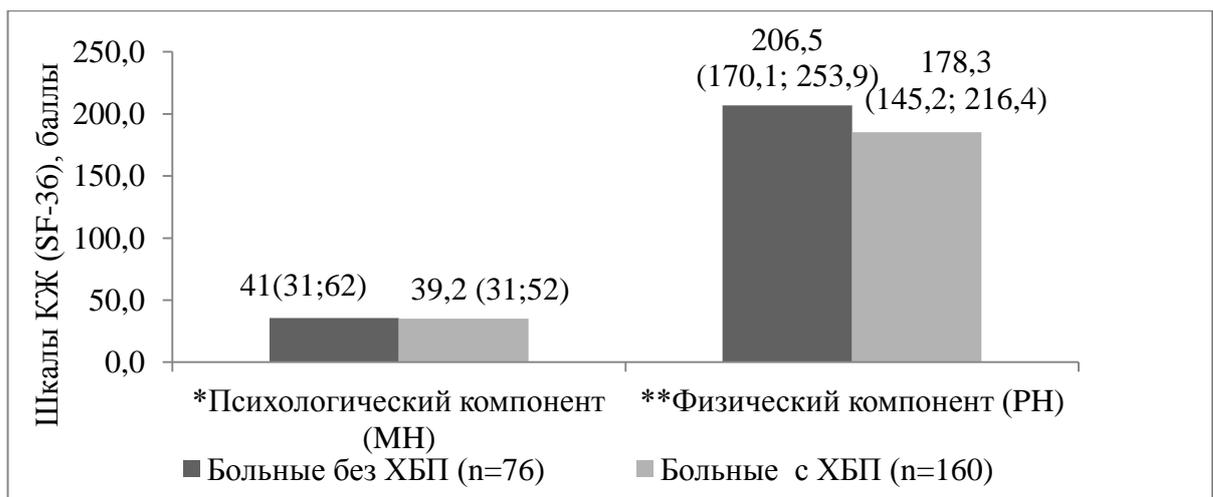


Рисунок 3.37 – Компоненты здоровья (SF-36) пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия ХБП

Примечания * $p=0,6$; ** $p=0,02$. ХБП–хроническая болезнь почек

Результаты оценки качества жизни пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от стадии ХБП не различались ($p>0,05$).

Значимые взаимосвязи между личностным профилем и качеством жизни (SF-36) пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП представлены в Таблице 3.39.

Таблица 3.39 – Личностные особенности и качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП

Параметр	Пациенты с ХБП (n=160)	
	r	p
Физическое функционирование (PF)/ Депрессия (HADS)	-0,41	<0,0001
Физическое функционирование (PF)/ Тревога (HADS)	-0,30	0,002
Жизненная сила (VT)/Депрессия (HADS)	-0,39	<0,0001
Социальное функционирование (SF)/ Тревога	-0,42	<0,0001
Психологический компонент/ Депрессия (HADS)	-0,47	<0,0001
Психологический компонент/Тревога (HADS)	-0,48	<0,0001
Психологический компонент/Шкала истерии (MMPI)	-0,42	<0,0001

Примечания. Коэффициент корреляции Спирмена. ХБП – хроническая болезнь почек, HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии, MMPI – Сокращенный Многофакторный Опросник для исследования Личности

При анализе качества жизни и личностного профиля пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП наблюдалась обратная взаимосвязь между уровнем тревоги и депрессии и шкалами качества жизни, составляющие как физический, так и психиологический компоненты здоровья.

Результаты оценки качества жизни с использованием опросника «EQ-5D-5L» пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП представлены в Таблице 3.40.

Таблица 3.40 – Показатели качества (EQ-5D-5L) пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП

Шкалы качества жизни, Me (IQR)	Пациенты (n=199)	Пол		
		Мужчины (n=67)	Женщины (n=132)	p
Подвижность, баллы	3 (2;4)	3 (2;4)	3 (3;4)	0,6
Уход за собой, баллы	2 (1;3)	2 (1;3)	2 (1;3)	0,1
Привычная повседневная деятельность, баллы	3 (2;4)	3 (2;4)	3 (2;3,5)	0,9

Продолжение Таблицы 3.40

Шкалы качества жизни, Me (IQR)	Пациенты (n=199)	Пол		
		Мужчины (n=67)	Женщины (n=132)	p
Боль/дискомфорт, баллы	3 (2;3)	3 (2;3)	3 (2;3)	0,7
Тревога/депрессия, баллы	2 (2;3)	2 (2;3)	2 (2;3)	0,4
Индекс КЖ	0,53 (0,32;0,66)	0,54 (0,33;0,67)	0,53 (0,31;0,65)	0,3
ВАШ, баллы	50 (40;60)	50 (40;60)	50 (40;60)	0,98

Примечания. ВАШ – визуально-аналоговая шкала, КЖ – качество жизни, ХБП – хроническая болезнь почек

В целом, пациенты пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП испытывают небольшие трудности при уходе за собой, умеренные трудности при ходьбе и при привычной повседневной деятельности, чувствуют умеренную боль или дискомфорт и оценивают свой уровень тревоги или депрессии как «небольшой» (Рисунок 3.38).

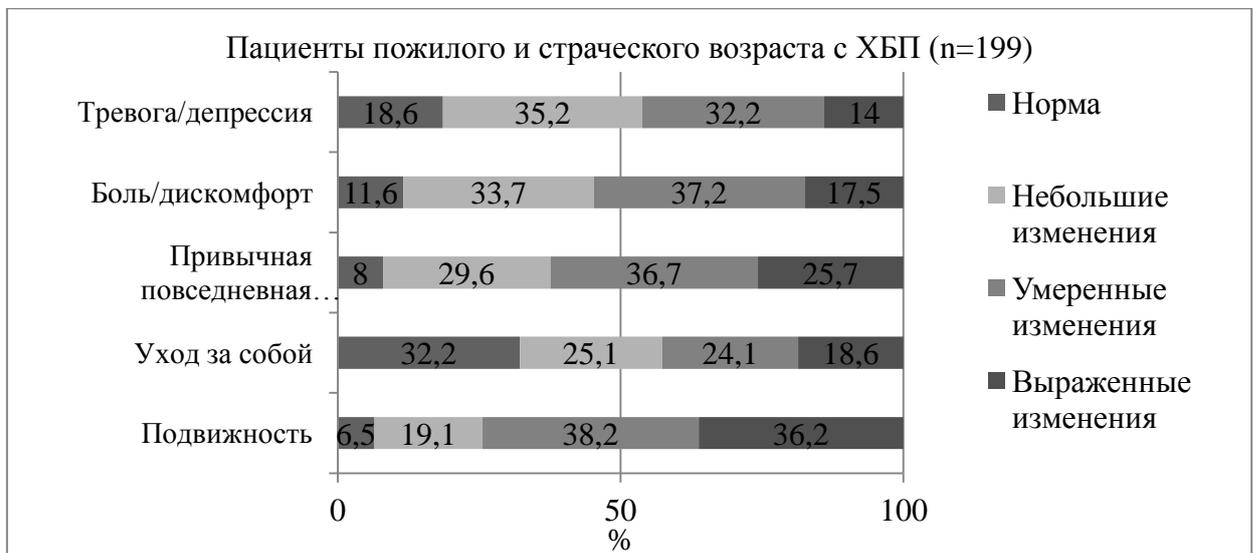


Рисунок 3.38 – Структура компонентов качества жизни (EQ-5D-5L) пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек

Интегральный индекс КЖ (EQ-5D-5L) составил 0,53 (0,32;0,66) (при максимальной оценке «1») и сопоставим с данными ВАШ – 50(40;60) баллов из 100 возможных. Показатели не различались по полу ($p>0,05$) (Таблица 3.40).

Оценка КЖ (EQ-5D-5L) пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от ХБП представлены в Таблице 3.41.

Таблица 3.41 – Показатели КЖ (EQ-5D-5L) пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия хронической болезни почек

Шкалы качества жизни, Me (IQR)	Пациенты с ХБП (n=199)	Пациенты без ХБП(n=63)	p
Подвижность, баллы	3 (2;4)	2 (2;4)	0,007
Уход за собой, баллы	2 (1;3)	2 (1;3)	0,1
Привычная повседневная деятельность, баллы	3 (2;4)	3 (2;4)	0,9
Боль/дискомфорт, баллы	3 (2;3)	2 (2;3)	0,1
Тревога/депрессия, баллы	2 (2;3)	2 (1;3)	0,1
Индекс КЖ	0,53 (0,32;0,66)	0,58 (0,33;0,71)	0,1
ВАШ, баллы (M±SD)	50 (40;60)	50 (45;60)	0,6

Примечания. ВАШ – визуально-аналоговая шкала, КЖ – качество жизни, ХБП – хроническая болезнь почек

Пациенты пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП испытывали большие трудности при ходьбе, чем пациенты без ХБП (3 (2;4) и 2 (2;4) баллов, $p=0,007$). По другим шкалам КЖ (EQ-5D-5L) различий выявлено не было.

Индекс КЖ (EQ-5D-5L) значимо связан тревогой (HADS) ($r=-0,42$, $p<0,0001$) и депрессией (HADS) ($r=-0,50$, $p<0,0001$). Более высокий индекс КЖ ассоциируется с использованием механизма психологической защиты «проекция» ($r=0,30$, $p=0,002$). Напротив, чем выше самооценка испытываемой пациентами тревоги и депрессии, тем чаще применялась незрелая стратегия – механизм психологической защиты «регрессия» ($r=0,31$, $p=0,001$).

У пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП с высокой коморбидностью отмечался более низкий индекс КЖ по сравнению с пациентами с ХБП с низкой коморбидностью: 0,53 (0,27;0,63) и 0,62 (0,49;0,77) баллов, соотв., $p=0,0008$.

Резюме

Пациенты пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП характеризуются более низкими показателями, как по физическому, так и психологическому компонентам качества жизни по сравнению с пациентами без ХБП. Интегральный показатель КЖ и самооценка состояния своего здоровья пациентами пожилого и старческого возраста с ХБП составляют только половину от возможного результата. Наличие высокой тревоги и депрессии, высокой коморбидности значимо ухудшают качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП, усиливают дезадаптацию.

3.5.2 Когнитивные функции пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

Анализ когнитивных функций пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП в зависимости от пола представлен в Таблице 3.42.

Таблица 3.42 – Когнитивные функции пациентов пожилого и старческого с ХБП в зависимости от пола

Когнитивный статус (MMSE)	Пациенты с ХБП (n=215)	Пол		
		Мужчины (n=74)	Женщины (n=141)	χ^2 , p
Преддементные когнитивные нарушения, n (%)	104 (48,4)	35(47,3)	69(48,9)	$\chi^2=0,05$; p=0,82
Деменция легкой степени выраженности, n (%)	44(20,5)	21(28,4)	23(16,3)	$\chi^2=4,34$; p=0,037
Деменция умеренной степени выраженности, n (%)	18(8,4)	5(6,8)	13(9,2)	0,61
Сумма баллов MMSE (M \pm SD, баллы)	24,8 \pm 3,7	24,5 \pm 3,5	24,9 \pm 3,8	0,34

Примечания. ХБП – хроническая болезнь почек; MMSE – Краткая шкала оценки психического статуса

У половины пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП наблюдались преддементные когнитивные нарушения, у каждого пятого – деменция легкой степени, причем у мужчин несколько чаще, чем у женщин ($\chi^2=4,34$; $p=0,037$). Пациенты с ХБП и деменцией были старше по возрасту по сравнению с больными с ХБП без деменции: $74,9\pm 8,3$ и $70,0\pm 5,7$ лет, соотв., $p=0,0007$.

Результаты, полученные при использовании Клинической рейтинговой шкалы деменции у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП, были сопоставимы с результатами Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE): умеренные когнитивные нарушения наблюдались у 98 (45,6%) пациентов, легкая деменция – у 45 (20,9%) пациентов (Таблица 3.43).

Таблица 3.43 – Результаты клинической рейтинговой шкалы деменции (CDR) у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП

Когнитивный статус (CDR), Me (IQR)	Пациенты с ХБП (n=215)
Память, баллы	0,5 (0,5; 1)
Ориентировка, баллы	0(0; 0,5)
Мышление, баллы	0,5 (0,5; 1)
Взаимодействие в обществе, баллы	0,5(0; 0,5)
Поведение дома и увлечения, баллы	0,5(0; 0,5)
Самообслуживание, баллы	0,5(0; 0,5)

Примечания. ХБП – хроническая болезнь почек; CDR – Клиническая рейтинговая шкала деменции; 0 баллов (норма или лёгкие когнитивные нарушения); 0,5 баллов (умеренные когнитивные нарушения); 1 балл (лёгкая деменция)

Характер когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от стадии хронической болезни почек не различался ($p>0,05$) (Рисунок 3.39).

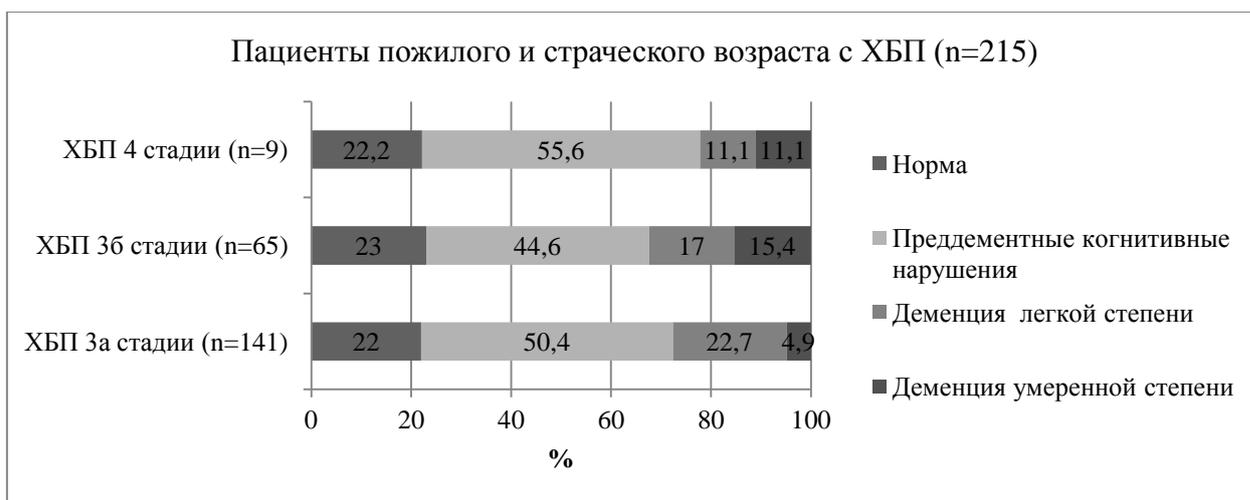


Рисунок 3.39 – Структура когнитивных нарушений пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от стадии хронической болезни почек.

Примечания. ХБП – хроническая болезнь почек, MMSE– Краткая шкала оценки психического статуса

Когнитивные функции пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП не различались (Таблица 3.44).

Таблица 3.44 – Когнитивные функции пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП

Когнитивный статус (MMSE)	Пациенты с ХБП (n=215)	Пациенты без ХБП (n=101)	χ^2 , p
Преддементные когнитивные нарушения, n (%)	104 (48,4)	49 (48,5)	$\chi^2=0,00$; p=0,98
Деменция легкой степени выраженности, n (%)	44(20,5)	21(20,8)	$\chi^2=0,00$; p=0,95
Деменция умеренной степени выраженности, n (%)	18(8,4)	3(2,9)	p=0,05
Сумма баллов MMSE (M±SD, баллы)	24,8±3,7	25,3±2,8	p=0,19

Примечания. ХБП–хроническая болезнь почек; MMSE– Краткая шкала оценки психического статуса

Анализ показателей качества жизни пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП в зависимости от наличия деменции представлен в Таблице 3.45.

Таблица 3.45 – Качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП в зависимости от наличия деменции

Шкалы качества жизни, Me(IQR)	Пациенты с ХБП и деменцией (n=62)	Пациенты с ХБП без деменции (n=49)	p
*Физическое функционирование (PF), баллы	22,5 (12,5;35)	45(20;65)	0,02
*Физическо-ролевое функционирование (RP), баллы	0 (0;25)	0 (0;50)	0,11
*Физическая боль (BP), баллы	41,0 (31;51,5)	41,0 (31;62)	0,93
*Общее здоровье (GH), баллы	50,0 (42,5;50)	47,5 (45;55)	0,45
*Жизненная сила (VT), баллы	45,0 (35;55)	50 (30;55)	0,65
*Социальное функционирование (SF), баллы	50,0 (37,5;62,5)	62,5 (50;75)	0,32
*Эмоционально-ролевое функционирование (RE), баллы	0 (0;33,3)	16,5 (0;33,3)	0,09
*Психическое здоровье (MH), баллы	52,0 (40;60)	50 (40;68)	0,9
**Подвижность, баллы	4 (3;4)	3 (3;4)	0,78
**Уход за собой, баллы	3(2;4)	2 (1;3)	0,08
**Привычная повседневная деятельность, баллы	3 (3;4)	3 (2;3)	0,01
**Боль/дискомфорт, баллы	3 (2;4)	3 (2;3)	0,02
**Тревога/депрессия, баллы	2 (1;3)	2,5 (2;3)	0,29
**Индекс КЖ	0,35(0,11;0,57)	0,37 (0,30;0,65)	0,35
ВАШ, баллы	45 (30;50)	50 (40;65)	0,07

Примечания. * – шкалы опросника «SF-36»; ** – шкалы опросника «EQ-5D-5L», ВАШ – визуально-аналоговая шкала. КЖ – качество жизни, ХБП – хроническая болезнь почек

Пациенты пожилого и старческого возраста с ХБП и деменцией имели более низкие показатели КЖ в отношении физического функционирования, испытывали бóльшие трудности при привычной деятельности и сильнее ощущали боль/дискомфорт.

При наличии деменции у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП, наблюдалось повышение личностного профиля по шкалам ипохондрии ($69,3 \pm 13,1$ и $63,4 \pm 10,7$ Т-баллов, соотв., $p=0,03$); психастении ($63,6 \pm 12,3$ и $54,6 \pm 9,8$ Т-баллов, соотв., $p=0,002$); шизоидности ($62,2 \pm 10,1$ и $56,7 \pm 10,4$ Т-баллов, соотв., $p=0,02$) (Рисунок 3.40).

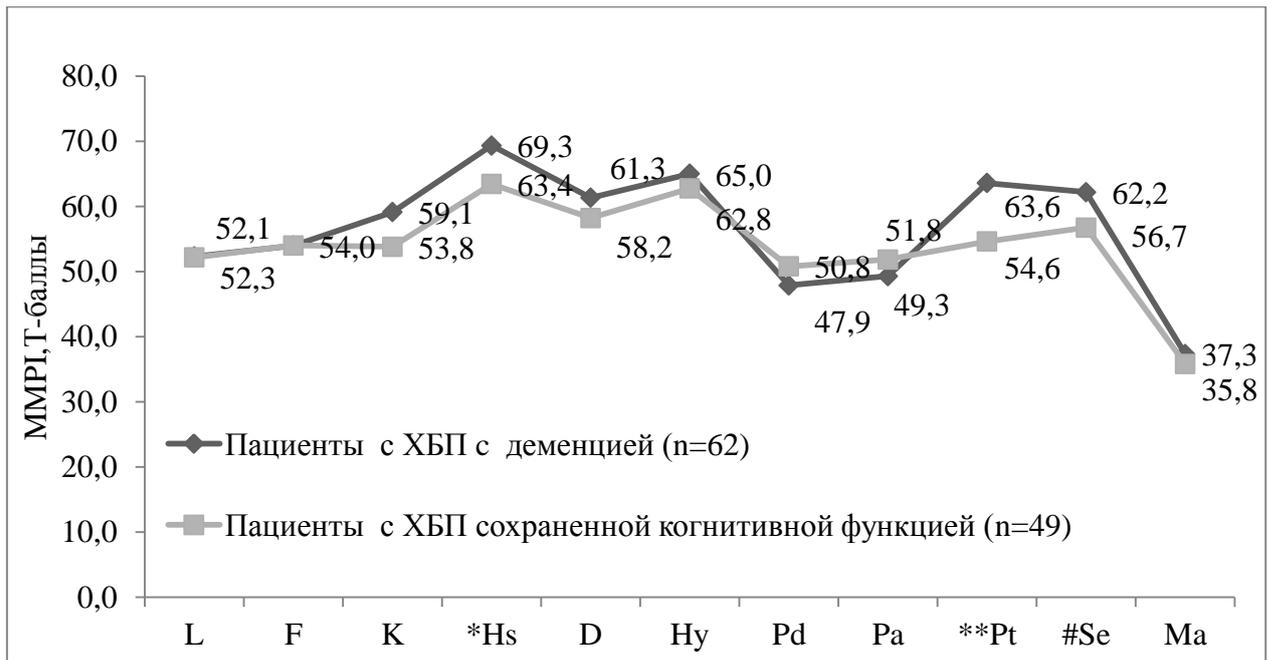


Рисунок 3.40 – Усредненный личностный профиль пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП в зависимости от наличия деменции

Примечания * $p=0,03$, ** $p=0,002$, # $p=0,02$. ХБП – хроническая болезнь почек. Шкалы MMPI: L – лжи, F – достоверности, K – коррекции, Hs – ипохондрии, D – депрессии, Hy – истерии, Pd – психопатия, Pa – паранойяльности, Pt – психастении, Se – шизоидности, Ma – гипомании

Подобные изменения личностного профиля наблюдались у пациентов с преддементными когнитивными нарушениями: повышение личностного профиля по шкалам ипохондрии ($69,5 \pm 12,5$ и $63,4 \pm 10,6$ Т-баллов, соотв., $p=0,008$); психастении ($61,9 \pm 11,9$ и $54,6 \pm 8,8$ Т-баллов, соотв., $p=0,003$); шизоидности ($61,0 \pm 10,8$ и $56,7 \pm 9,4$ Т-баллов, соотв., $p=0,04$) по сравнению с пациентами с сохраненным когнитивным статусом (Рисунок 3.41).

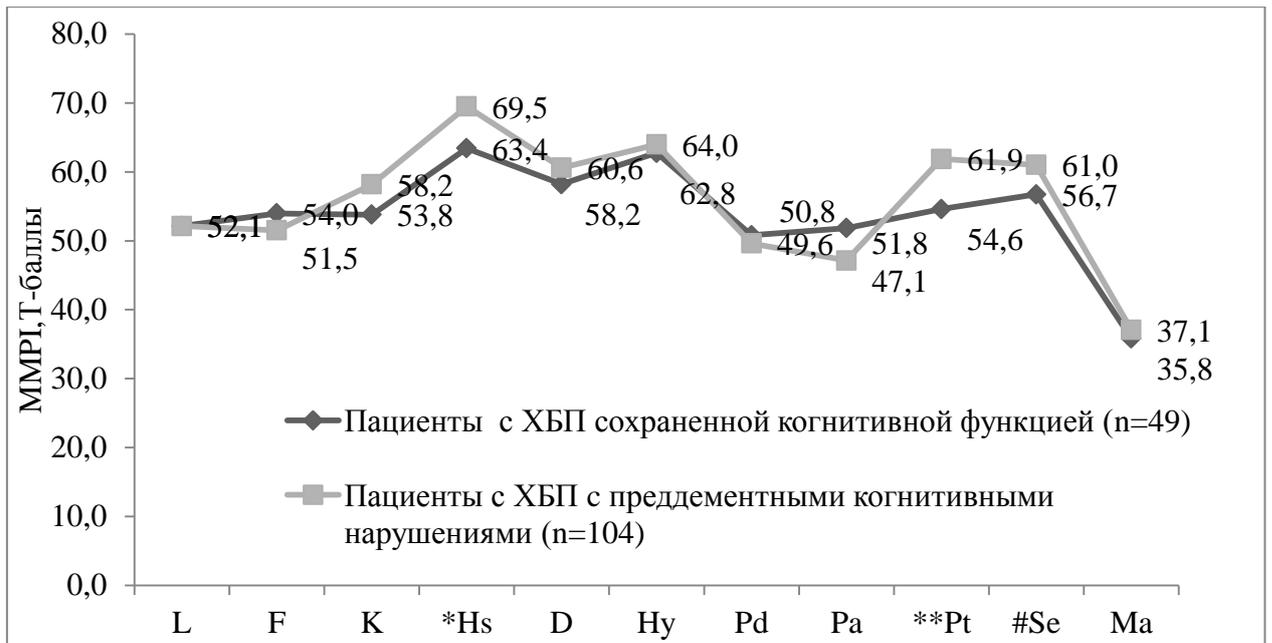


Рисунок 3.41 – Усредненный личностный профиль пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП в зависимости от наличия преддементных когнитивных расстройств

Примечания. * $p=0,008$, ** $p=0,003$, # $p=0,04$. ХБП – хроническая болезнь почек. Шкалы MMPI: L – лжи, F – достоверности, K – коррекции, Hs – ипохондрии, D – депрессии, Hy – истерии, Pd – психопатия, Pa – паранойяльности, Pt – психастении, Se – шизоидности, Ma – гипомании

При наличии преддементных когнитивных расстройств и деменции пациенты пожилого и старческого возраста с ХБП отличались повышенной чувствительностью и вниманием к своему соматическому состоянию, раздражительностью, недостаточной мотивацией к выполнению врачебных рекомендаций, неверием в свои силы, избеганием общения с окружающими, «уходом в болезнь».

Преддементные когнитивные нарушения не входят в шкалу оценки коморбидности Чарлсон, в отличие от деменции. При анализе коморбидности не наблюдалось различий между пациентами пожилого и старческого возраста с ХБП в зависимости от преддементных когнитивных нарушений: высокая коморбидность наблюдалась у 78 (75%) из 104 пациентов с ХБП с преддементными когнитивными нарушениями и у 42 (86%) из 49 пациентов с ХБП с сохранной когнитивной функцией ($\chi^2=1,67$; $p=0,19$).

Резюме

У половины пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией наблюдались преддементные когнитивные нарушения, у каждого пятого – деменция легкой степени вне зависимости от наличия ХБП. Деменция ухудшала физическое функционирование, привычную деятельность и ощущения боли/дискомфорта у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП. Наличие когнитивных расстройств (преддементные нарушения и деменция) приводит к заикливанию пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП на своем соматическом состоянии, ухудшает адаптацию и социальное взаимодействие, снижает мотивацию к выполнению медицинских рекомендаций, что затрудняет осуществление пациентоориентированного подхода.

3.5.3 Старческая астения у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

Результаты диагностики старческой астении (СА) у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП представлены в Таблице 3.46.

Таблица 3.46 – Синдром старческой астении у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП

Параметры	Пациенты с ХБП (n=153)	Пол		
		Мужчины (n=41)	Женщины (n=112)	χ^2 , p
Преастения, n (%)	25 (16,3)	5(12,2)	20(17,9)	$\chi^2=0,35$; p=0,6
Высоковероятная старческая астения, n (%)	46(30,1)	11(26,8)	35(31,3)	$\chi^2=0,28$; p=0,59
Сумма баллов по опроснику «Возраст не помеха» (Me(IQR), баллы)	3(2;4)	3(2;4)	3(2;4)	p=0,9
Сила пожатия (Me(IQR),кг)	15(12;17)	16(12;23)	13(12;16)	p=0,006

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек

При комплексной оценке старческая астения выявлена у трети пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП. Преастения наблюдалась у 25 (16,3%) пациентов. Пациенты с ХБП и СА были старше по возрасту по сравнению с больными с ХБП без СА: $76,4 \pm 8,4$ и $70,9 \pm 6,9$ лет, соотв., $p=0,0001$. Различий по полу не наблюдалось. Также не наблюдалось различий в зависимости от стадии ХБП (Рисунок 3.42).

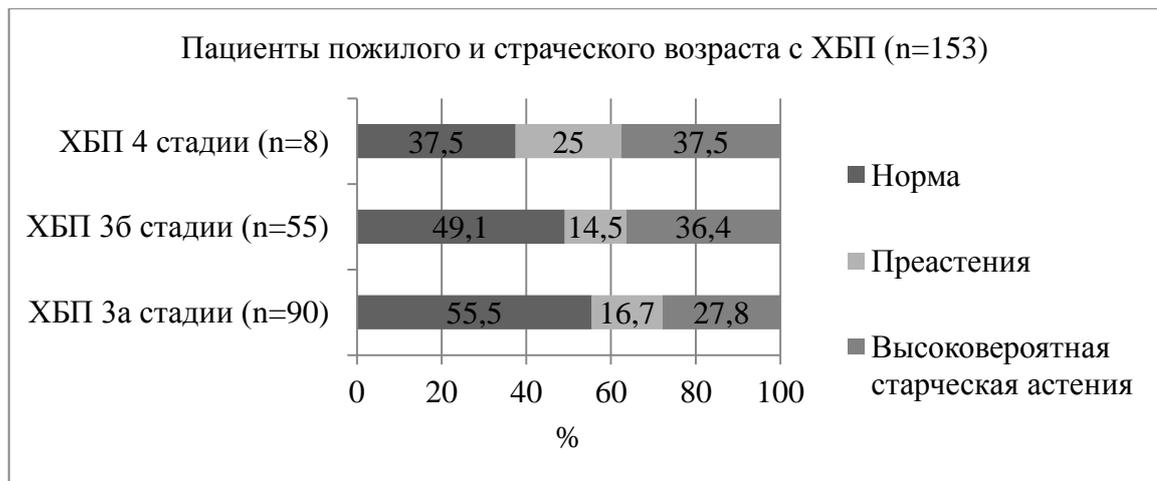


Рисунок 3.42 – Старческая астения и преастения у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от стадии хронической болезни почек

Наличие старческой астении и преастении у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от ХБП не различалось (Таблица 3.47).

Таблица 3.47 – Структура старческой астении у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия хронической болезни почек

Параметры	Пациенты с ХБП (n=153)	Пациенты без ХБП (n=38)	χ^2 , p
Преастения, n (%)	25 (16,3)	9 (23,7)	$\chi^2=0,68$; $p=0,4$
Высоковероятная старческая астения, n (%)	46(30,1)	10 (26,3)	$\chi^2=0,21$; $p=0,65$
Сумма баллов по опроснику «Возраст не помеха» (Me(IQR), баллы)	3(2;4)	3(2,4)	$p=0,3$
Сила пожатия (Me(IQR),кг)	15(12;17)	19(13;28)	$p=0,01$

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек

Анализ показателей качества жизни пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП в зависимости от наличия преастиении и старческой астении представлен в Таблицах 3.48 – 3.49.

Таблица 3.48 – Качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП в зависимости от наличия преастиении

Шкалы качества жизни, Me(IQR)	Пациенты с ХБП с преастиениями (n=25)	Пациенты с ХБП без преастиения (n=82)	p
*Физическое функционирование (PF), баллы	37,5 (20;60)	40(25;70)	0,35
*Физическо-ролевое функционирование (RP), баллы	25 (0;50)	0 (0;50)	0,77
*Физическая боль (BP), баллы	36,5 (22;62)	42,0 (32;62)	0,23
*Общее здоровье (GH), баллы	45,0 (45;50)	50,0 (45;60)	0,02
*Жизненная сила (VT), баллы	47,5 (25;55)	50 (30;55)	0,52
*Социальное функционирование (SF), баллы	50 (37,5;62,5)	50 (35,7;75)	0,78
*Эмоционально-ролевое функционирование (RE), баллы	33,3 (0;33,3)	33,3 (0;66,7)	0,77
*Психическое здоровье (MH), баллы	42,0 (32;64)	52 (44;68)	0,04
*Физический компонент (PH), баллы	33,9 (31;42,1)	36,3 (32;41,4)	0,81
*Психологический компонент (MH), баллы	182,7 (146,9;220,5)	183,1 (146;239,2)	0,64
ВАШ, баллы	44 (33,3;50)	50 (40;65)	0,03
**Подвижность, баллы	3 (3;4)	3 (2;4)	0,04
**Уход за собой, баллы	2(1;4)	2 (1;3)	0,15
**Привычная повседневная деятельность, баллы	3 (2;4)	2,5 (2;3)	0,10
**Боль/дискомфорт, баллы	3 (2;4)	2 (2;3)	0,04
**Тревога/депрессия, баллы	3 (2;3)	2 (1;3)	0,04
**Индекс КЖ	0,33(0,27;0,66)	0,58 (0,35;0,68)	0,03

Примечания. * – шкалы опросника «SF-36»; ** – шкалы опросника «EQ-5D-5L», ВАШ – визуально-аналоговая шкала. КЖ – качество жизни, ХБП – хроническая болезнь почек

У пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП наличие преастиении приводило к снижению КЖ (SF-36) по шкалам «общее здоровье» (GH) (45,0 (45;50) и 50,0 (45;60) баллов, $p=0,02$) и «психическое здоровье» (MH) (42,0 (32;64) и 52 (44;68) балла, $p= 0,04$) по сравнению с пациентами без преастиении. Также наблюдалось ухудшение показателей (EQ-5D-5L) по оценке подвижности, боли и тревоги ($p=0,04$). Обращает внимание снижение баллов по ВАШ (44 (33,3;50) и 50 (40;65) баллов, соотв., $p=0,03$) и интегрального показателя КЖ (0,33(0,27;0,66) и 0,58 (0,35;0,68), соотв., $p=0,03$) у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП при наличии преастиении.

Таблица 3.49 – Качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП в зависимости от наличия высоковероятного синдрома старческой астении

Шкалы качества жизни, Me(IQR)	Пациенты с ХБП со СА (n=46)	Пациенты с ХБП без СА (n=82)	p
*Физическое функционирование (PF), баллы	20 (10;35)	40(25;70)	0,002
*Физическо-ролевое функционирование (RP), баллы	0 (0;25)	0 (0;50)	0,20
*Физическая боль (BP), баллы	41,0 (31;51)	42,0 (32;62)	0,10
*Общее здоровье (GH), баллы	50,0 (40;55)	50,0 (45;60)	0,06
*Жизненная сила (VT), баллы	50,0 (35;55)	50 (30;55)	0,66
*Социальное функционирование (SF), баллы	62,5 (50;62,5)	50 (35,7;75)	0,33
*Эмоционально-ролевое функционирование (RE), баллы	0 (0;33,3)	33,3 (0;66,7)	0,02
*Психическое здоровье (MH), баллы	52,0 (44;60)	52 (44;68)	0,57
*Физический компонент (PH), баллы	32,9 (28,3;35)	36,3 (32;41,4)	0,02
*Психологический компонент (MH), баллы	210,0 (176,5;216,3)	183,1 (146;239,2)	0,49
ВАШ, баллы	45 (30;50)	50 (40;65)	0,0005
**Подвижность, баллы	4 (3;4)	3 (2;4)	0,0002
**Уход за собой, баллы	3(2;4)	2 (1;3)	<0,0001

Продолжение Таблицы 3.49

Шкалы качества жизни, Me(IQR)	Пациенты с ХБП со СА (n=46)	Пациенты с ХБП без СА (n=82)	p
**Привычная повседневная деятельность, баллы	3 (3;4)	2,5 (2;3)	<0,0001
**Боль/дискомфорт, баллы	3 (2;3)	2 (2;3)	0,04
**Тревога/депрессия, баллы	3 (2;3)	2 (1;3)	0,008
**Индекс КЖ	0,33(0,09;0,53)	0,58 (0,35;0,68)	<0,0001

Примечания. * – шкалы опросника «SF-36»; ** – шкалы опросника «EQ-5D-5L», ВАШ – визуально-аналоговая шкала, КЖ – качество жизни, СА – старческая астения, ХБП – хроническая болезнь почек

У пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП наличие высоковероятной старческой астении приводило к снижению как психологического, так и физического компонентов здоровья. При оценке КЖ согласно EQ-5D-5L пациенты пожилого и старческого возраста с ХБП и старческой астенией испытывали бóльшие затруднения по всем шкалам («подвижность», «уход за собой», «привычная повседневная деятельность», «боль/дискомфорт», «тревога/депрессия») по сравнению с пациентами с ХБП без старческой астении. Обращает внимание значимое снижение баллов по ВАШ (45 (30;50) и 50 (40;65) баллов, соотв., $p=0,0005$) и интегральному показателю КЖ (0,33(0,09;0,53) и 0,58 (0,35;0,68), соотв., $p<0,0001$) у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП при наличии старческой астении.

При наличии старческой астении у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП наблюдалось повышение личностного профиля по шкалам ипохондрии ($66,3\pm 10,5$ и $61,8\pm 10,5$ Т-баллов, соотв., $p=0,03$); депрессии ($61,8\pm 11,4$ и $56,5\pm 9,7$ Т-баллов, соотв., $p=0,02$); истерии ($65,9\pm 11,3$ и $60,7\pm 11,2$ Т-баллов, соотв., $p=0,03$); психастении ($61,1\pm 10,2$ и $54,9\pm 10,3$ Т-баллов, соотв., $p=0,03$) (Рисунок 3.43).

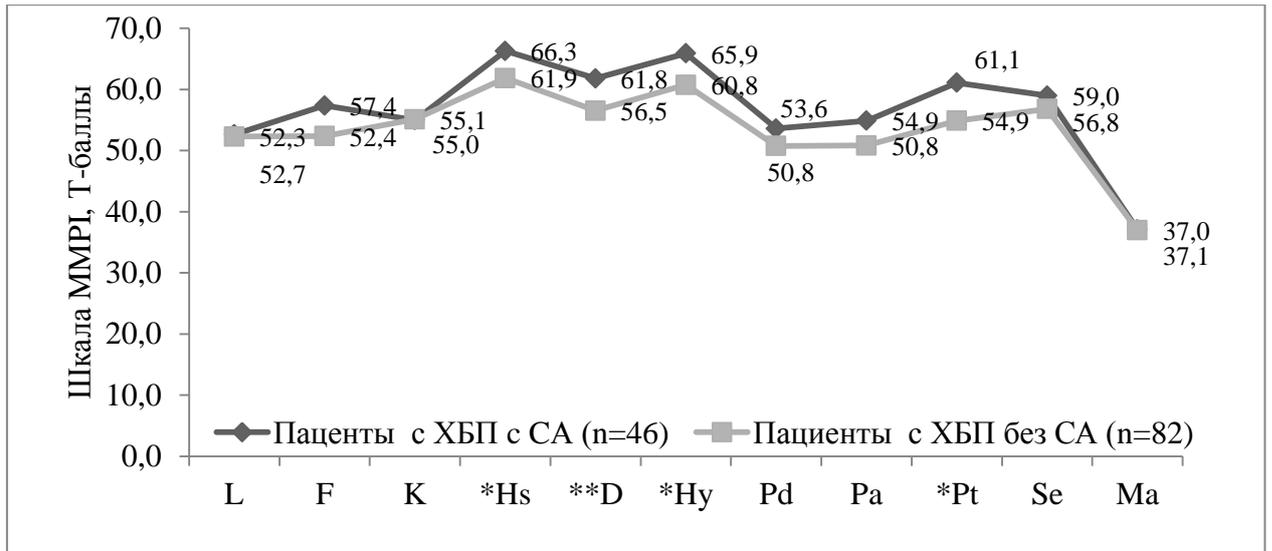


Рисунок 3.43 – Усредненный личностный профиль пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП в зависимости от наличия старческой астении

Примечания. * $p=0,03$, ** $p=0,02$. СА – старческая астения, ХБП – хроническая болезнь почек. Шкалы ММРІ: L – лжи, F – достоверности, K – коррекции, Hs – ипохондрии, D – депрессии, Hy – истерии, Pd – психопатия, Pa – паранойяльности, Pt – психастении, Se – шизоидности, Ma – гипомании.

Наличие старческой астении у пациентов с ХБП приводило к усилению депрессивно-ипохондрического синдрома, страхов осложнений кардиологической и нефрологической патологии, проблем социального функционирования, получению «выгоды» от болезней, повышенной чувствительности к негативным событиям, неудачам в лечении. Также у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией с ХБП и старческой астенией наблюдалось значимое усиление депрессивных реакций по сравнению с больными с ХБП без старческой астении (Рисунок 3.44).

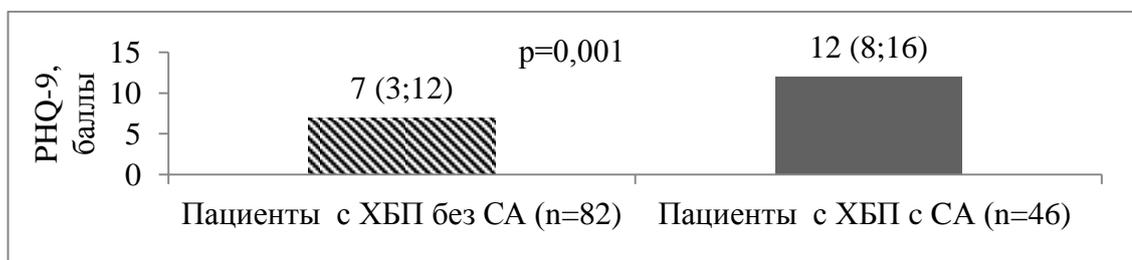


Рисунок 3.44 – Оценка депрессии (PHQ-9) у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия старческой астении

Примечания. СА – старческая астения, ХБП – хроническая болезнь почек, PHQ-9 – Опросник оценки здоровья пациента-9

Различий личностного профиля пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП в зависимости от наличия преастении не отмечалось ($p > 0,05$).

У пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией с ХБП и старческой астенией наблюдалось увеличение ИК Чарлсон по сравнению с пациентами с ХБП без старческой астении: 9(7;9) и 7(6;8) баллов, соотв., $p = 0,001$.

Резюме

У трети пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП наблюдается высоковероятная старческая астения. Наличие преастении и старческой астении у пациентов пожилого и старческого со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП ухудшает качество жизни как по физическим, так и по психическим компонентам, негативно влияет на самооценку состояния своего здоровья и на интегральный показатель качества жизни в целом. Для пациентов с ХБП и старческой астенией характерно усиление депрессивных реакций и выраженность депрессивно-ипохондрического синдрома, что приводит к дезадаптации, снижению мотивации и затрудняет пациентоориентированный подход в данной категории пациентов.

3.6 Личностные особенности и механизмы адаптации пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

3.6.1 Личностные особенности пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

Личностные особенности пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией были изучены с позиций

пациентоориентированного подхода с использованием опросника Мини-Мульт (сокращенный вариант ММРІ) (Таблица 3.50).

Таблица 3.50 – Результаты многомерной диагностики личности пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП

Шкалы ММРІ, M±SD	Пациенты с ХБП (n=193)	Пол		
		Мужчины (n=62)	Женщины (n=131)	p
ММРІ L, Т-баллы	52,0±8,4	52,5±7,8	51,8±8,7	0,62
ММРІ F, Т-баллы	52,9±10,4	51,4±10,1	53,6±10,2	0,21
ММРІ K, Т-баллы	57,2±11,4	59,7±11,3	56,0±9,5	0,03
ММРІ Hs, Т-баллы	68,0±13,1	67,7±13,0	68,1±11,4	0,84
ММРІ D, Т-баллы	60,3±11,7	59,0±11,6	60,9±11,8	0,29
ММРІ Hy, Т-баллы	64,1±11,7	61,7±13,0	65,2±11,7	0,07
ММРІ Pd, Т-баллы	49,4±9,4	49,1±9,2	49,6±9,9	0,84
ММРІ Pa, Т-баллы	49,2±9,7	45,0±8,3	51,2±9,6	0,003
ММРІ Pt, Т-баллы	60,6±11,3	61,9±11,9	60,0±11,3	0,39
ММРІ Se, Т-баллы	60,3±11,5	61,9±11,2	59,5±9,9	0,18
ММРІ Ma, Т-баллы	36,8±7,1	37,1±7,2	36,7±8,6	0,73

Примечания: ХБП – хроническая болезнь почек; ММРІ – Сокращенный Многофакторный Опросник для исследования Личности (Мини-Мульт), шкалы ММРІ: L – лжи, F – достоверности, K – коррекции, Hs – ипохондрии, D – депрессии, Hy – истерии, Pd – психопатия, Pa – паранойальности, Pt – психастении, Se – шизоидности, Ma – гипомании

Показатели всех основных шкал опросника Мини-Мульт у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП находились в пределах от 36,8 до 67,9 Т-баллов (Таблица 3.50). Полученный усредненный профиль имеет несколько «подъемов» и относится к «зубчатым». У пациентов наблюдались высокие показатели по шкалам «ипохондрия», «депрессии», «истерия» и «психастения», что

характерно для депрессивно-ипохондрического состояния. Данное состояние расценивается как ипохондрическая депрессия и характеризуется пессимистическим восприятием соматического заболевания с переоценкой последствий и возможной манипуляцией окружающих своим физическим состоянием, неспособностью полноценного социального функционирования. Перенапряжением систем самореализации и самоконтроля, усугубление депрессивных реакций и дезадаптации также подтверждаются относительно низкими Т-баллам по шкале «гипомания».

У женщин по сравнению мужчинами выражена паранойяльность ($51,2 \pm 9,6$ и $45,0 \pm 8,3$ Т-баллов, соотв., $p=0,003$), что проявляется более выраженным сомнением, болезненным восприятием неуспешности и неудач, в том числе в ходе проводимой терапии, нежеланием считаться с другим мнением, если оно противоречит собственному.

Личностные профили пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от стадии ХБП не различались ($p>0,05$) (Рисунок 3.45).

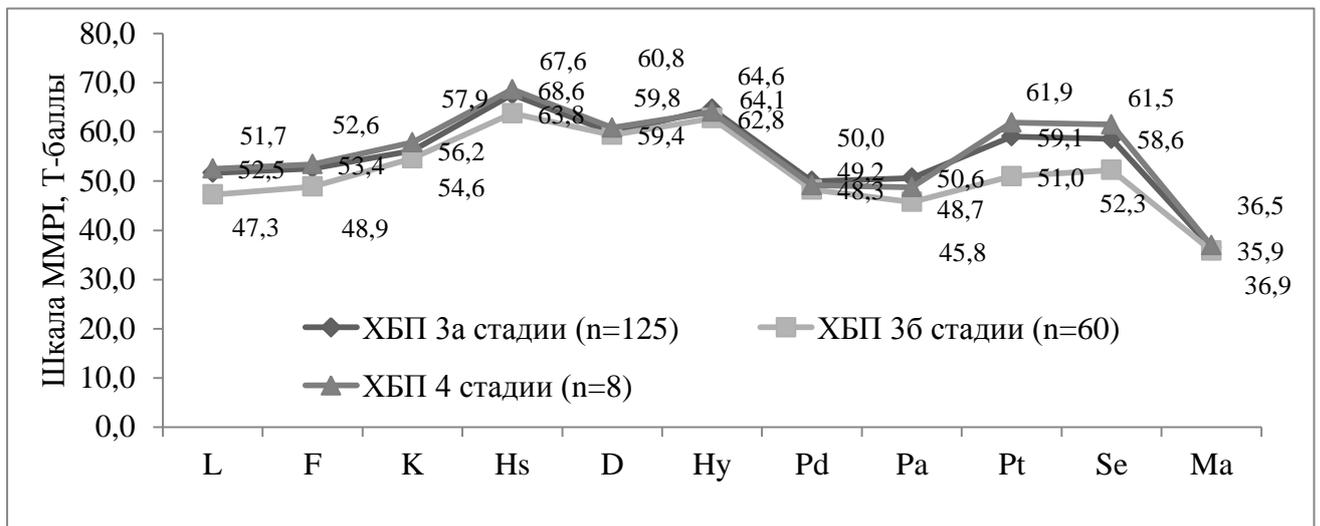


Рисунок 3.45 – Личностные профили пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от стадии ХБП

Примечания. $p>0,05$. ХБП – хроническая болезнь почек; MMPI – Сокращенный Многофакторный Опросник для исследования Личности, шкалы MMPI: L – лжи, F – достоверности, K – коррекции, Hs – ипохондрии, D – депрессии, Hy – истерии, Pd – психопатия, Pa – паранойяльности, Pt – психастении, Se – шизоидности, Ma – гипомании

По результатам исследования, усредненные личностные профили (Мини-Мульт) пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией имели различия в зависимости от ХБП (Таблица 3.51).

Таблица 3.51 – Результаты многомерной диагностики личности пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП.

Шкалы ММРІ, M±SD	Пациенты с ХБП (n=193)	Пациенты без ХБП (n=87)	p
ММРІ L, Т-баллы	52,0±8,4	50,5±10,0	0,19
ММРІ F, Т-баллы	52,9±10,4	49,7±9,6	0,02
ММРІ K, Т-баллы	57,2±11,4	55,6±10,8	0,30
ММРІ Hs, Т-баллы	68,0±13,1	69,6±12,3	0,35
ММРІ D, Т-баллы	60,3±11,7	56,8±9,9	0,02
ММРІ Hy, Т-баллы	64,1±11,7	59,7±10,9	0,007
ММРІ Pd, Т-баллы	49,4±9,4	41,8±8,1	<0,0001
ММРІ Pa, Т-баллы	49,2±9,7	41,8±7,9	<0,0001
ММРІ Pt, Т-баллы	60,6±11,3	59,1±10,1	0,40
ММРІ Se, Т-баллы	60,3±11,5	57,9±10,9	0,12
ММРІ Ma, Т-баллы	36,8±7,1	38,0±7,8	0,34

Примечания: ХБП–хроническая болезнь почек; ММРІ – Сокращенный Многофакторный Опросник для исследования Личности (Мини-Мульт), шкалы ММРІ: L – лжи, F – достоверности, K – коррекции, Hs – ипохондрии, D – депрессии, Hy – истерии, Pd – психопатия, Pa – паранойяльности, Pt – психастении, Se – шизоидности, Ma – гипомании

У пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек по сравнению с пациентами без хронической болезни почек, наблюдалось повышение личностного профиля по шкалам депрессии (60,3±11,7 и 56,8±9,9 Т-баллов, соотв., p=0,02); истерии (64,1±11,7 и 59,7±10,9 Т-баллов, соотв., p=0,007); психопатии (49,4±9,4 и 41,8±8,1 Т-баллов, соотв., p<0,0001); паранойяльности (49,2±9,7 и 41,8±7,9 Т-баллов, соотв., p<0,0001) (Рисунок 3.46).

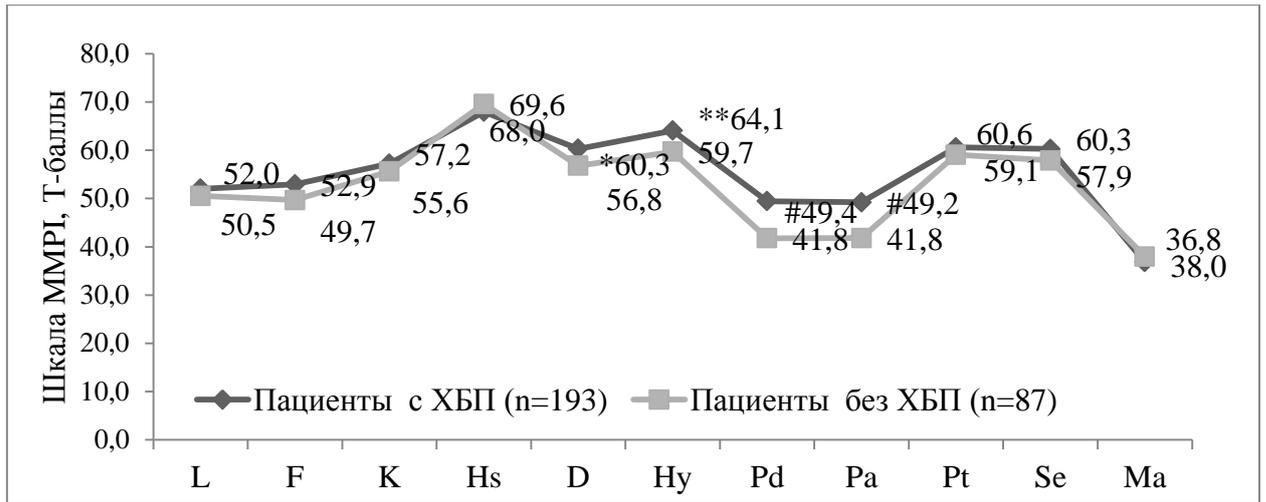


Рисунок 3.46 – Усредненный личностный профиль пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия ХБП

Примечания. * $p=0,02$, ** $p=0,007$, # $p<0,0001$. ХБП–хроническая болезнь почек; MMPI – Сокращенный Многофакторный Опросник для исследования Личности, шкалы MMPI: L – лжи, F – достоверности, K – коррекции, Hs – ипохондрии, D – депрессии, Hy – истерии, Pd – психопатия, Pa – паранойальности, Pt – психастении, Se – шизоидности, Ma – гипомании

Пациенты пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП имеют постоянную тревожность и пессимистическую оценку перспективы (в том числе неблагоприятного исхода соматического заболевания), интравертированность, внутреннюю напряженность. Высокая тревожность делают невозможными целенаправленные усилия и длительное сосредоточение внимания, что затрудняет формирование долгосрочной приверженности к медикаментозной терапии и модификации образа жизни. Высокая астенизация, в свою очередь, приводит к дистанцированию и стремлению изолироваться от общества, что заостряет внимание на соматических ощущениях, неверие в успех проводимой терапии. Пациенты пожилого и старческого возраста с ХБП не справляются с социальным функционированием. Поглощенность внимания пациентов своим соматическим статусом приводит к высокой резистентности поведения по отношению к внешним воздействиям, ригидным реакциям, что делает нежелательным проживание в одиночестве.

Межличностные отношения осложняются заостренностью и демонстрацией окружающим соматической патологии, желанием оправдать потерю социальной значимости физическим нездоровьем.

Пациенты пожилого и старческого возраста с ХБП характеризуются эмоциональной лабильностью, что требует высокой эмпатичности от медицинского персонала. Учитывая выявленную дисгармоничность межличностных отношений пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП, дополнительно для оценки взаимоотношений «врач-пациент» у данной группы пациентов было проведено исследование с использованием интерперсональной диагностики Т. Лири в модификации Л.Н.Собчик. У 25 пациентов (13 мужчин, 12 женщин, средний возраст $74,8 \pm 6,9$ лет) исследовали самооценку и «ожидаемый» образ врача; у 16 женщин (стаж работы в медицине $12,5 \pm 3,1$ лет) – медицинских работников терапевтической службы – исследовали собственную самооценку.

Пациенты пожилого и старческого возраста с ХБП при оценке стиля межличностных отношений имели высокие показатели по октантам I (властный-лидирующий), VII (сотрудничающий-конвенциальный) и VIII (ответственно-великодушный) (Рисунок 3.47).

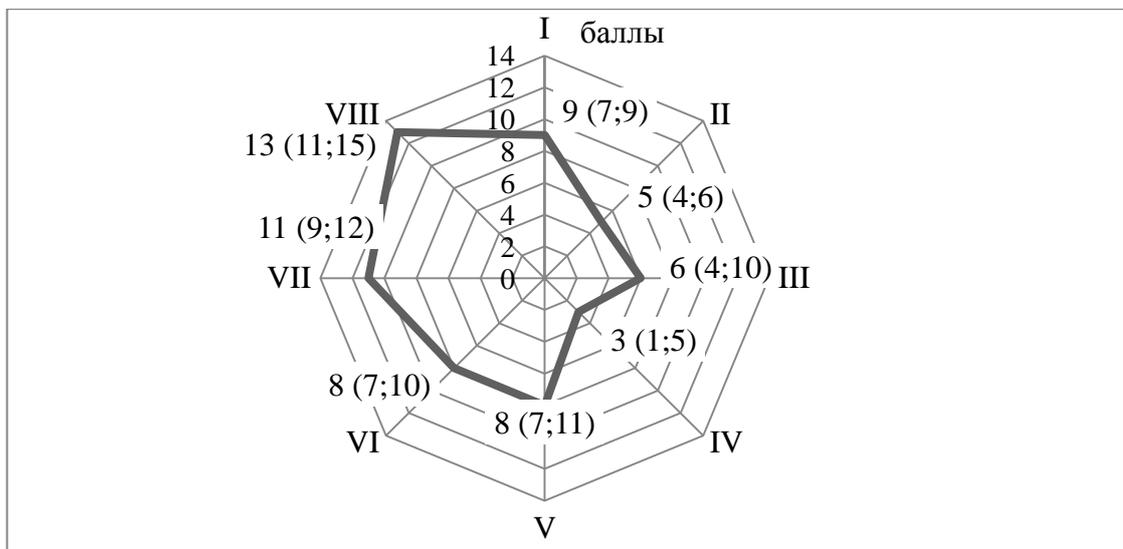


Рисунок 3.47 – Стиль межличностных отношений пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП

Примечания. Октанты: I – властный-лидирующий, II – независимый-доминирующий, III – прямолинейный-агрессивный, IV – недоверчивый-скептический, V – покорно-застенчивый, VI – зависимый – послушный, VII – сотрудничающий-конвенциальный, VIII – ответственно-великодушный

Пациенты пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП воспринимали себя одновременно крайне дружелюбными, компромиссными, легко идущими на контакт, при этом имеющими весомый собственный авторитет, что говорит о неудовлетворенности своей социальной ролью для окружающих, ущемленным самолюбием. При расчете факторов «доминирования» и «дружелюбия» получены положительные значения (4,5 и 12,7 соотв.), что позволяет расценивать индивидуальный стиль межличностного поведения пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП как «доминирование – дружелюбие». Наблюдалась значимая связь между шкалой MMPI «гипомания» и октантой «зависимый-послушный» ($r=0,55$, $p=0,008$), что также характеризует потребность пациентов пожилого и старческого возраста в полноценном общении и признании социальной значимости окружающими.

При описании пациентами «ожидаемого» образа врача обращает внимание повышение по октантам I (властный-лидирующий), VII (сотрудничающий-конвенциальный) и VIII (ответственно-великодушный) (Таблица 3.52).

Таблица 3.52 – Результаты интерперсональной диагностики «ожидаемого» образа врача пациентами пожилого и старческого возраста и «действительного» медицинского персонала

Октанты, Me(IQR)	«Ожидаемый» образ врача по мнению пациентов, n=25	Самооценка медицинского персонала, n=16	p
I, баллы	11(10;14)	6(4;8)	0,0003
II, баллы	7(6;7)	5(2;6)	0,09
III, баллы	8(6;9)	6(5;7)	0,09
IV, баллы	3(1;5)	5(3;6)	0,2
V, баллы	7(5;8)	10(9;12)	0,002
VI, баллы	8(6;9)	8(6;9)	0,8
VII, баллы	11(9;12)	10(8;11)	0,5
VIII, баллы	12(10;14)	12(11;13)	0,3

Примечания. Октанты: I – властный-лидирующий, II – независимый-доминирующий, III – прямолинейный-агрессивный, IV – недоверчивый-скептический, V – покорно-застенчивый, VI – зависимый - послушный, VII – сотрудничающий-конвенциальный, VIII – ответственно-великодушный

Пациенты ожидают от медицинского персонала авторитарного стиля поведения, черты активного и великодушного руководителя и наставника, уверенного в себе с высокой самооценкой. При расчете факторов «доминирования» и «дружелюбия» получены положительные значения (10,3 и 8,2 соотв.), что позволяет расценивать ожидаемый индивидуальный стиль межличностного поведения медицинского персонала как «доминирование – дружелюбие».

При исследовании межличностного поведения медицинского персонала обращает внимание повышение по октантам V (покорно-застенчивый), VII (сотрудничающий-конвенциальный) и VIII (ответственно-великодушный). Данные результаты характеризуют медицинский персонал как дружелюбных, застенчивых, интровертированных личностей с невысокой самооценкой, склонных выполнять чужие обязанности (в том числе брать на себя ответственность пациента за выполнение рекомендаций). При расчете факторов «доминирования» и «дружелюбия» полученные значения (-2,6 и 13 соотв.), позволяют расценивать индивидуальный стиль межличностного поведения медицинского персонала как «подчинение – дружелюбие».

При соотношении стилей межличностных отношений «ожидаемого» поведения медицинского персонала и «действительного» наблюдалось статистически достоверное различие по октантам I (властный-лидирующий) ($p=0,0003$) и V (покорно-застенчивый) ($p=0,002$), что наглядно отражает степень несоответствия экспектаций пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП в отношении стиля поведения медицинского персонала и «действительным» поведением врачей и медицинских сестер терапевтического профиля, занимающихся лечением данной категории пациентов (Рисунок 3.48).

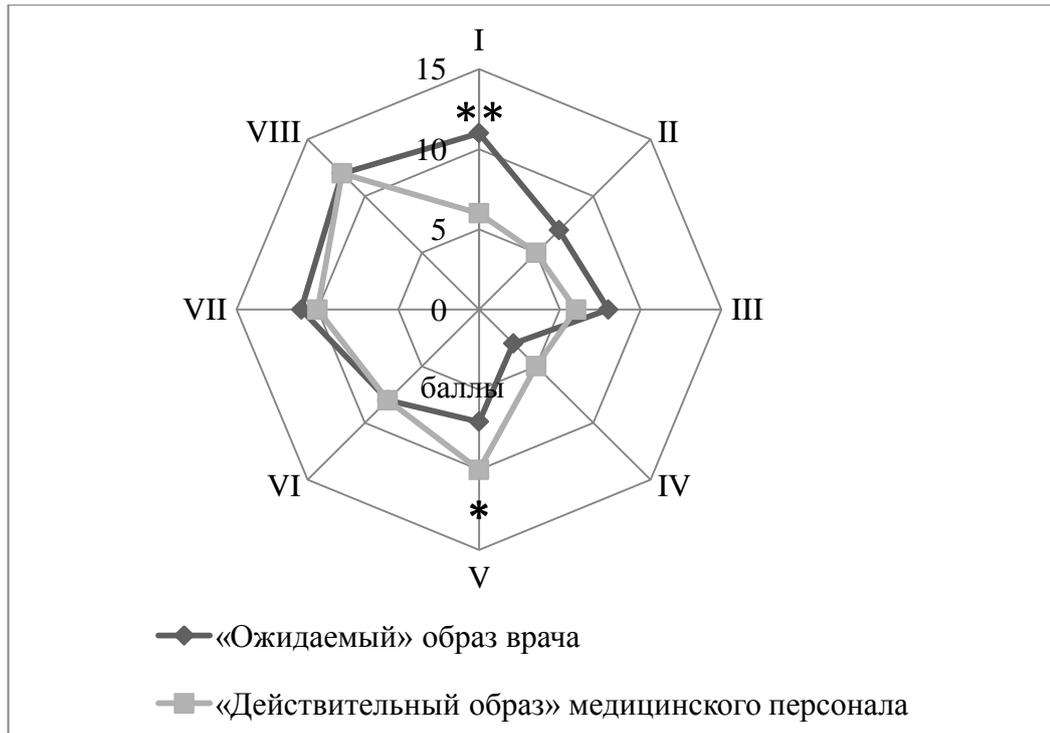


Рисунок 3.48 – Соотношение стилей межличностных отношений

«ожидаемого» и «действительного» поведения медицинского персонала

Примечания. * $p=0,0003$, ** $p=0,02$. Октанты: I – властный-лидирующий, II – независимый-доминирующий, III – прямолинейный-агрессивный, IV – недоверчивый-скептический, V – покорно-застенчивый, VI – зависимый – послушный, VII – сотрудничающий-конвенциальный, VIII – ответственно-великодушный

Пациенты пожилого и старческого возраста с ХБП хотели бы видеть авторитетного, активного, экстравертированного специалиста, которому они могли бы доверять, при это медицинский персонал не уверен в себе, готов идти на уступки и брать на себя чужие обязанности, что негативно сказывается на формировании удовлетворительной приверженности к терапии.

У 102 пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП и 44 пациентов с сердечно-сосудистой патологией без ХБП проводили оценку депрессии с использованием «Опросника оценки здоровья пациента-9» («Patient Health Questionnaire-9», PHQ-9). По результатам опросника только у трети пациентов с ХБП (30;29,4%) показатели шкалы находились в пределах

нормы. Семьдесят два (70,6%) пациента пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП имели определенную выраженность депрессивной реакции: 22 (21,6%) – легкую степень, 32 (31,4%) – умеренную, 18 (17,6%) – среднюю и тяжелую степени. Выраженность депрессивных реакций в зависимости от стадии ХБП не различалась (Рисунок 3.49).

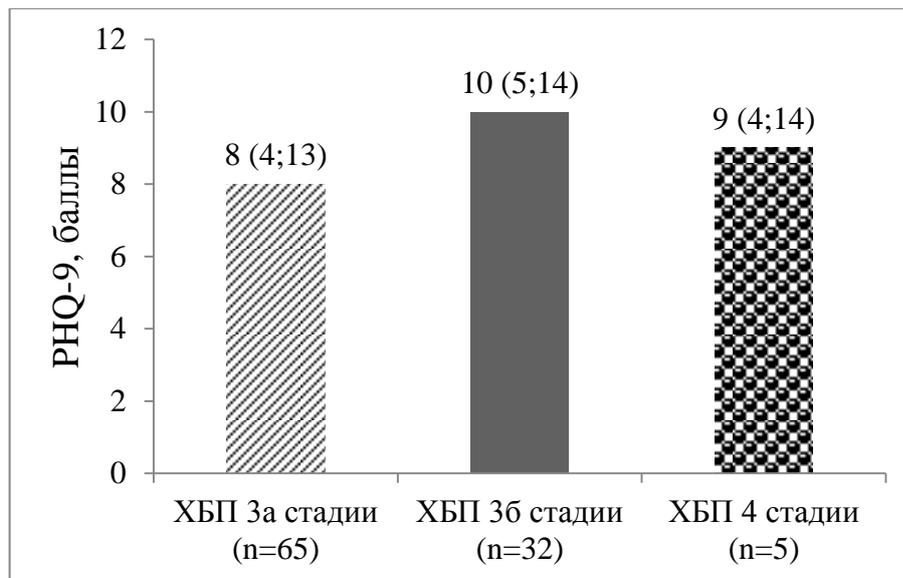


Рисунок 3.49 – Оценка депрессии (PHQ-9) у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек в зависимости от стадии
Примечание. $p > 0,05$.

Результаты по оценке депрессии (PHQ-9) у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП не отличались от результатов пациентов без ХБП: 8,5 (4;13) и 7(3;11) баллов, соотв., $p = 0,16$.

У 159 пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП и 44 пациентов с сердечно-сосудистой патологией без ХБП проводили оценку тревоги и депрессии согласно Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). По результатам шкалы депрессии (HADS) более половины пациентов с ХБП (92; 57,9%) имели субклиническую (62; 38,9%) и

клинически выраженную депрессию (30; 18,9%). При отсутствии ХБП субклиническая депрессия наблюдалась у 15 (34,1%), клинически выраженная депрессия – у 8 (18,2%) пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией. Частота встречаемости субклинической ($\chi^2=0,35$; $p=0,5$) и клинически выраженной депрессии ($\chi^2=0,01$; $p=0,9$) у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия ХБП не различалась. Не было получено достоверной разницы в результатах по оценке депрессии (HADS) у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия/отсутствия ХБП (8 (6;10) и 7(5,5;10) баллов, соотв., $p=0,1$ и стадии ХБП ($p>0,05$).

По результатам шкалы тревоги (HADS) две трети пациентов с ХБП (102; 64,2%) имели субклиническую (49; 30,8%) и клинически выраженную тревожность (53; 33,3%). Выраженность тревожных реакций в зависимости от стадии ХБП не различалась (Рисунок 3.50).

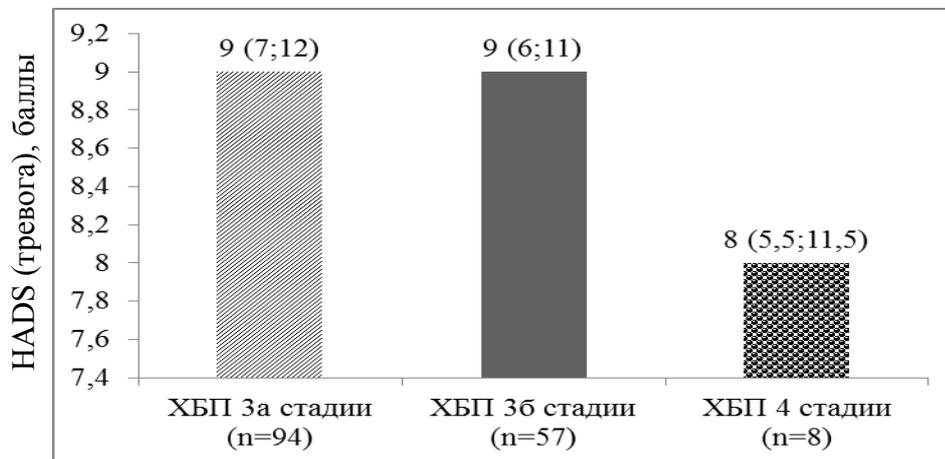


Рисунок 3.50 – Оценка тревоги (HADS) у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек в зависимости от стадии (n=159)

*Примечание: $p>0,05$. ХБП – хроническая болезнь почек.

У пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП чаще наблюдалась клинически выраженная тревожность (53; 33,3%), чем у

пациентов без ХБП (6; 13,6%) ($\chi^2=5,6$, $p=0,02$). При оценке выраженности тревоги (HADS) у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП наблюдались более высокие показатели по сравнению с пациентами без ХБП ($p=0,02$) (Рисунок 3.51).

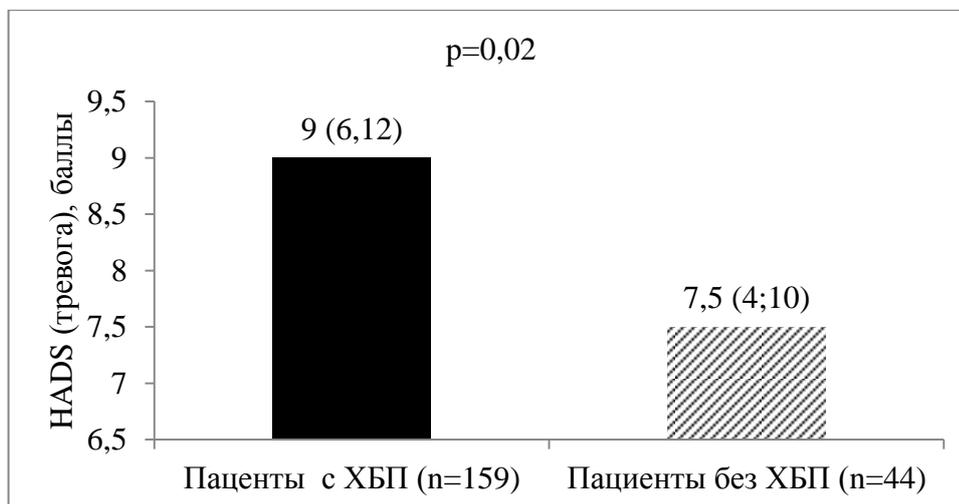


Рисунок 3.51 – Оценка тревоги (HADS) у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия хронической болезни почек

Наблюдалась взаимосвязь между шкалой MMPI «паранойльность» и выраженностью депрессивных ($r=0,37$, $p<0,0001$) и тревожных реакций (HADS) ($r=0,32$, $p<0,0001$), что свидетельствует о повышенной чувствительности к неудачам, ущемлению своих интересов, повышенной потребности в признании своей значимости и полноценности социального функционирования у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП.

При оценке прогностического значения наблюдаемых личностных особенностей пациентов пожилого и старческого возраста независимо от наличия ХБП, выявлено, что показатель депрессии (HADS) был выше в группе выживших пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП по сравнению с умершими (9 (7,11) и 8 (6,10) баллов, соотв., $p=0,04$). Показатель депрессии (HADS) более 8 баллов прогнозировал годовую летальность у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией (чувствительность – 62,1%, специфичность – 58%

(AUC=0,62); $p=0,04$). Однако, при оценке относительного риска смерти, не было установлено, что увеличение показателя депрессии более 8 баллов по шкале HADS у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией ассоциировано со значимым риском годовой летальности (ОР 1,8; 95% ДИ 0,5–6,5; $p=0,35$).

Резюме

Пациенты пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП характеризуются депрессивно-ипохондрическим состоянием, тревожностью, высокой потребностью во внимании и признании значимости своих социальной ролей, нарушением межличностных взаимоотношений. Личностные особенности пациентов приводят к формированию экспектаций в отношении активного, экстравертированного медицинского специалиста, которому они могли бы доверять, при этом реальность не оправдывает ожиданий (медицинский персонал не уверен в себе, готов идти на уступки и брать на себя чужие обязанности), что негативно сказывается на формировании удовлетворительной приверженности к терапии. Учитывая личностные особенности пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП, целесообразна психотерапевтическая поддержка с использованием эмоционально-суггестивного воздействия, энергосберегающих методик с нахождением ресурсов для осуществления пациентоориентированного подхода.

3.6.2 Механизмы адаптации пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

Учитывая состояние повышенной тревожности и депрессивные тенденции, полученные при изучении личностного профиля пациентов,

изучение механизмов адаптации является необходимым для целостного восприятия и оценки мотивационных особенностей пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП. Механизмы психологической защиты у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП оценивались с использованием «Индекса жизненного стиля». Средние значения психологических защитных механизмов у пожилого и старческого возраста с ХБП приведены в Таблице 3.53.

Таблица 3.53 – Защитные механизмы пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек.

Тип психологических защитных механизмов, Me (IQR)	Пациенты с ХБП (n=166)	Пол		
		Мужчины (n=59)	Женщины (n=107)	p
Вытеснение,%-баллы	20 (10;30)	20 (10;30)	20 (10;30)	0,41
Регрессия,%-баллы	12 (6;18)	12 (6;18)	12 (6;18)	0,84
Замещение,%-баллы	0 (0;10)	0 (0;10)	0 (0;10)	0,61
Отрицание,%-баллы	36 (18;45)	36 (18;45)	36 (18;55)	0,68
Проекция,%-баллы	42 (17;67)	42 (8;58)	42 (25;67)	0,26
Компенсация,%-баллы	10 (0;20)	10 (0;20)	10 (0;20)	0,57
Гиперкомпенсация,%-баллы	20 (10;40)	20 (10;40)	20 (10;50)	0,10
Рационализация,%-баллы	33 (17;50)	33 (17;50)	33 (17;50)	0,94

Напряженность изучаемых защитных механизмов у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП не превышала 60 процентильных оценок (%-, баллов). В целом, относительно низкая степень напряженности защиты у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП отражает истощение адаптационных ресурсов, невозможность справиться с высоким уровнем тревожности. Наиболее напряженными механизмами психологической защиты у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП были «проекция» (42 (17;67),%-баллы) и «отрицание» (36 (18;45),%-баллы). Причем, выраженность механизмов психологической защиты не различалась в зависимости от пола (Таблица 3.53).

«Проекция» относится к зрелым когнитивным механизмам психологической защиты и характеризуется наделением и порицанием у окружающих собственных неприемлемых качеств, в том числе скрытой агрессии и враждебности. «Проекция» характерна для параноидных типов личностей, что согласуется с результатами многомерного исследования личности (ММРІ) пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП.

«Отрицание» относится к незрелым, перцептивным типам психологических защит и характеризуется неприятием и искажением стрессовых факторов. Пациенты пожилого и старческого возраста с ХБП таким образом отстраняются от переживаний и тревожности, связанных как с соматической патологией, так и с невозможностью полноценного социального функционирования. Выраженность механизмов психологических защит в зависимости от стадии ХБП представлена на Рисунке 3.52.

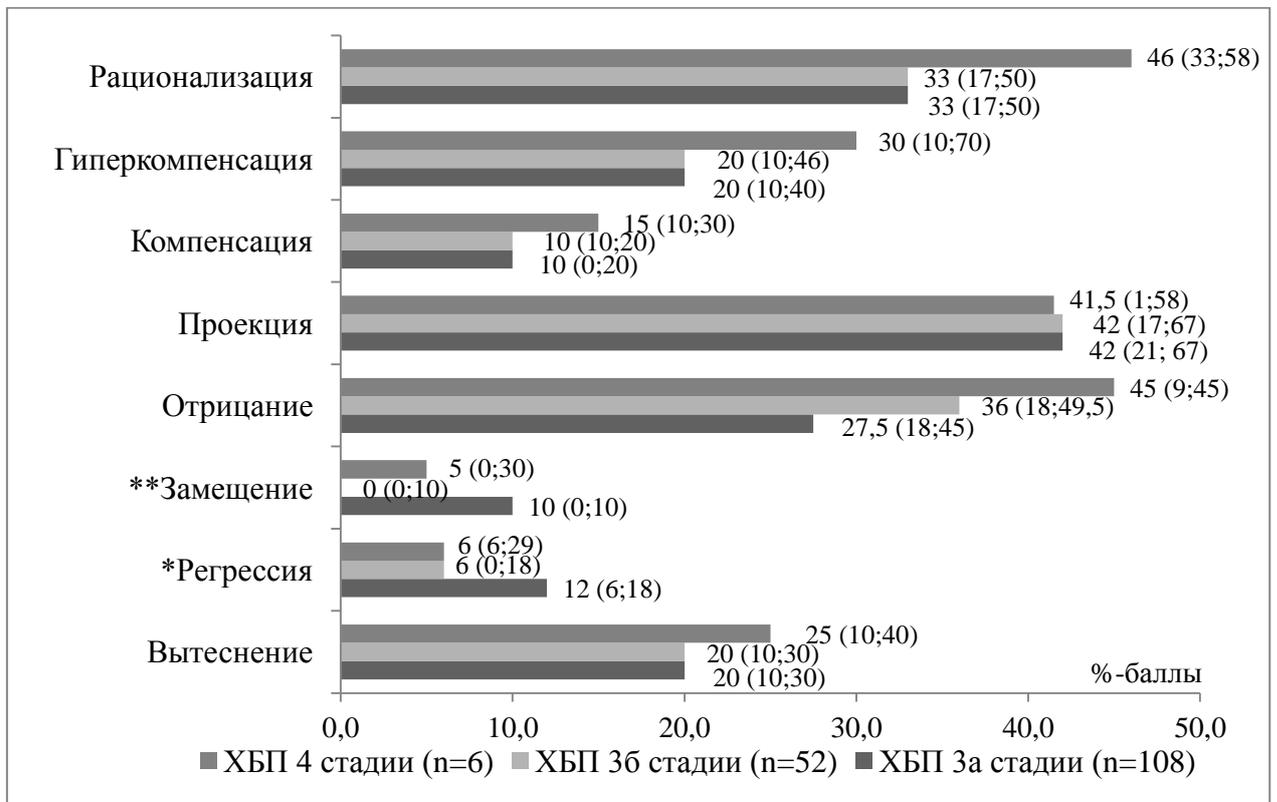


Рисунок 3.52 – Выраженность механизмов психологической защиты у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП в зависимости от стадии

Примечания. * – различия между ХБП 3а и 3б стадий, $p=0,002$; ** – различия между ХБП 3а и 3б стадий, $p=0,02$; ХБП – хроническая болезнь почек

У пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП 3а стадии по сравнению с пациентами с 3б стадией были более выражены такие механизмы психологической защиты как «регрессия» и «замещение», что характеризует пациентов как пассивно-агрессивных, со слабым эмоционально-волевым контролем, старающихся подавить свои эмоции путем перехода на более упрощенный, примитивный уровень, либо «снять внутреннее напряжение» на близких людях.

Напряженность механизмов психологических защит в зависимости от наличия ХБП у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией практически не различалась. Обращает внимание снижение показателей по механизму психологической защиты «замещение» у пациентов с ХБП по сравнению с пациентами без ХБП (0 (0;10) и 10 (0;20) %-баллы, $p=0,01$), что указывает на дезадаптацию и невозможность снятия внутреннего эмоционального напряжения (Рисунок 3.53).

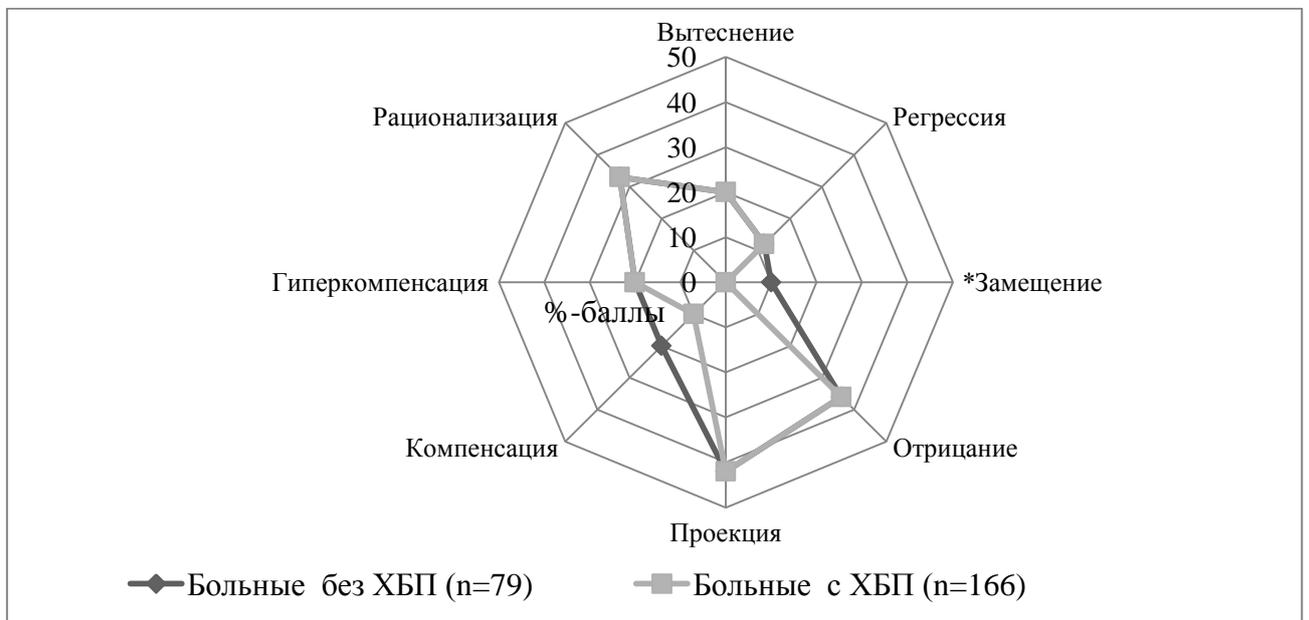


Рисунок 3.53 – Сравнение напряженности механизмов психологической защиты у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия хронической болезни почек

Примечание. * $p=0,01$

При анализе взаимосвязей типов механизмов психологических защит и личностных особенностей пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек выявлена прямая зависимость между механизмом психологической защиты «регрессия» ($r=0,30$, $p=0,01$) и обратная зависимость между механизмом психологической защиты «проекция» ($r=-0,31$, $p=0,004$) и уровнем тревоги (HADS). Наблюдалась обратная зависимость между уровнем депрессии (HADS) и механизмами психологической защиты по типу «проекция» ($r = -0,30$, $p=0,005$) и гиперкомпенсация ($r=-0,35$, $p=0,0003$). Учитывая, что пациенты пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек характеризуются высоким уровнем тревоги и депрессии, данные взаимоотношения отражают общность адаптационных механизмов и затруднение использования зрелых механизмов психологической защиты.

Резюме

Пациенты пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек чаще используют такие адаптивные механизмы как «проекция» и «отрицание». Наличие хронической болезни почек приводит к снижению адаптационных возможностей и неспособности оптимально реагировать на психотравмирующую ситуацию. Высокая выраженность тревоги и депрессии приводит к использованию примитивных поведенческих психологических защит и затрудняет применение зрелых когнитивных механизмов психологической защиты, что необходимо учитывать при пациентоориентированном подходе.

3.7 Информированность и приверженность к рекомендациям по модификации образа жизни пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

3.7.1 Информированность о наличии хронической болезни почек, факторах риска и принципах здорового образа жизни пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

С позиций пациентоориентированного подхода, при проведении анкетирования и полуструктурированного интервью в отношении информированности о компонентах модификации образа жизни пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией (214 пациентов; 108 женщин и 106 мужчин, средний возраст $69,5 \pm 7,6$ лет) получены следующие данные (Таблица 3.54).

Таблица 3.54 – Информированности о компонентах модификации образа жизни пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия хронической болезни почек

Информированность о компонентах модификации образа жизни	Пациенты с ХБП (n=144)	Пациенты без ХБП (n=70)	χ^2 , p
Знают о пользе ограничения приема поваренной соли, n(%)	122(84,7)	59(84,3)	$\chi^2=0,01$; p=0,9
Знают о пользе ежедневного употребления овощей и фруктов до 4-6 порций в день, n(%)	133(92,4)	60(85,7)	$\chi^2=2,32$; p=0,13
Знают о необходимости физической активности у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, n(%)	108(75)	57(81,4)	$\chi^2=1,1$; p=0,29

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек

Информированность о компонентах модификации образа жизни у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-

сосудистой патологией не различалась в зависимости от наличия ХБП. Большинство опрошенных пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП достаточно информированы о необходимости ограничения соли в рационе (122; 84,7%), пользе ежедневного употребления овощей и фруктов (133; 92,4%), регулярной физической активности (108; 75%).

Большинство пациентов (более 80%) пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией независимо от наличия ХБП никогда не курили. Продолжали курение 16 (11,1%) пациентов с ХБП, причем индекс курения в данной когорте превышал 10 пачка/лет (Таблица 3.55).

Таблица 3.55 – Статус курения пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия ХБП

Статус курения	Пациенты с ХБП (n=144)	Пациенты без ХБП (n=70)	χ^2 , p
Никогда не курил, n(%)	116 (80,6)	57 (81,4)	$\chi^2=0,02$; p=0,88
Курил, но бросил менее 1 года назад, n(%)	12(8,3)	6(8,6)	p=0,57
Продолжает курить, n(%)	16 (11,1)	7(10)	$\chi^2=0,00$; p=0,9
Индекс курение, пачка/лет (Me(IQR))	10(10;30)	10(10;20)	0,85

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек

Структура употребления алкоголя пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП не различалась. Злоупотребляли алкоголем (принмали ежедневно) только 5 (3,5%) пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП и 3 (4,3%) пациентов без ХБП (p=0,51). Большинство пациентов с ХБП (122; 84,6%) заявили, что никогда не употребляют алкогольные напитки. Среди типов алкоголя преобладали пиво и крепкий алкоголь (Таблица 3.56).

Таблица 3.56 – Структура употребления алкоголя у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия ХБП

Параметр	Пациенты с ХБП (n=144)	Пациенты без ХБП (n=70)	χ^2 , p
Употребление алкоголя			
Никогда, n(%)	122(84,6)	56(80)	$\chi^2=1,6$; p=0,21
Иногда, n(%)	17(11,8)	11(15,7)	$\chi^2=0,73$; p=0,39
Ежедневно, n(%)	5(3,5)	3(4,3)	p=0,51
Тип алкоголя			
	Пациенты с ХБП, употребляющие алкоголь (n=22)	Пациенты без ХБП, употребляющие алкоголь (n=14)	
Пиво, n(%)	11(50)	8(57,2)	$\chi^2=0,01$; p=0,93
Вино, n(%)	2(9,1)	1(7,1)	p=0,68
Крепкий алкоголь, n(%)	9(40,9)	5(35,7)	p=0,97

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек

Информированность о состоянии здоровья пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП представлена в Таблице 3.57.

Таблица 3.57 – Информированность о состоянии здоровья пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия хронической болезни почек

Информированность	Пациенты с ХБП (n=144)	Пациенты без ХБП (n=70)	χ^2 , p
Знают уровень общего холестерина, n(%)	77(53,5)	33(47,1)	$\chi^2=0,76$; p=0,38
Знают свой сердечно-сосудистый риск, n(%)	68(47,2)	30(42,9)	$\chi^2=0,36$; p=0,55
Знают о необходимости диспансеризации, n(%)	87(60,4)	42(60)	$\chi^2=2,37$; p=0,12

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек

Только половина пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией вне зависимости от наличия ХБП знают свой уровень холестерина и свой сердечно-сосудистый риск. О необходимости диспансерного наблюдения информированы только 87 (60,4%) опрошенных пациентов с ХБП. Большинство пациентов с ХБП отметили, что наблюдаются у терапевтов и кардиологов (Рисунок 3.54). Не имеют постоянного наблюдения у специалистов 18 (12,5%) пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП.

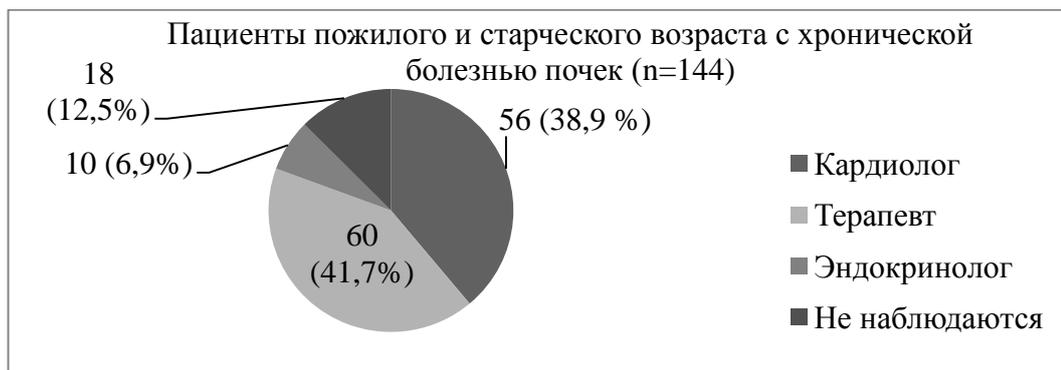


Рисунок 3.54 – Наблюдение у медицинских специалистов пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП (по результатам анкетирования и полуструктурированного интервью)

Только треть пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП (48; 33,3%) информированы о нарушении у них почечной функции (Рисунок 3.55).



Рисунок 3.55 – Информированность о нарушении функции почек пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек

Только 23 (16%) пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП, наряду с наблюдением у терапевта и кардиолога, консультируются с нефрологом (Рисунок 3.56).



Рисунок 3.56 – Наблюдение у нефролога пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек

Обращает внимание, что у трети пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП (47; 32,6%) сохраняются вопросы по состоянию своего здоровья. При этом, посещать очные школы для пациентов готовы только 37 (25,7%) пациентов с ХБП. Однако, 75 (52,1%) пациентов с ХБП готовы участвовать в образовательных программах дистанционно и 112 (77,8%) хотели бы иметь возможность дистанционной связи с медицинским персоналом при возникновении вопросов по состоянию здоровья.

Сезонную вакцинацию от гриппа проходит только каждый пятый пациент пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией не зависимо от наличия ХБП (25 (17,4%) и 12 (17,1%) пациентов, соотв. $\chi^2=0,0$; $p=0,96$).

При оценке контроля артериального давления в домашних условиях выявлено, что у большинства пациентов пожилого и старческого возраста с

сердечно-сосудистой патологией независимо от наличия ХБП, есть тонометр (139 (96,5%) и 66 (94,3%) пациентов, соотв., $\chi^2=0,59$; $p=0,44$). Ведут дневник самоконтроля 41 (28,5%) пациент с ХБП и 15 (21,4%) пациентов без ХБП ($\chi^2=1,21$; $p=0,27$). Половина пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП (67;46,5%) ежедневно измеряют АД в домашних условиях. Обращает внимание, что каждый пятый пациент пожилого и старческого возраста (35;24,3%) никогда не контролирует АД в домашних условиях (Таблица 3.58).

Таблица 3.58 – Частота самоконтроля артериального давления у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП

Частота контроля артериального давления	Пациенты с ХБП (n=144)	Пациенты без ХБП (n=70)	χ^2, p
Ежедневно, n(%)	67(46,5)	22(31,4)	$\chi^2=0,9$; $p=0,34$
2-3 раза в неделю, n(%)	20 (13,9)	10 (14,3)	$\chi^2=0,01$; $p=0,9$
По необходимости при ухудшении самочувствия, n(%)	22 (15,3)	16 (22,9)	$\chi^2=1,85$; $p=0,17$
Не измеряют, n(%)	35 (24,3)	22 (31,4)	$\chi^2=1,22$; $p=0,27$

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек

Резюме

Пациенты пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП достаточно хорошо информированы о компонентах здорового образа жизни. Несмотря на наличие сердечно-сосудистой патологии и ХБП, только половина пациентов пожилого и старческого возраста знают о своем уровне холестерина и сердечно-сосудистого риска и занимаются самоконтролем артериального давления.

Треть пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП информированы о нарушении функции почек, и только каждый пятый, наряду с наблюдением у терапевта или кардиолога, консультируется у нефролога. С позиций пациентоориентированного подхода определено, что пациенты пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП, несмотря на наличие вопросов о своем заболевании, не готовы посещать очные школы пациентов, но хотели бы и иметь возможность связи с медицинским персоналом при возникновении вопросов по состоянию здоровья.

3.7.2 Контроль веса и соблюдение рекомендаций по питанию пациентами пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

Имеют дома весы для самоконтроля веса более половины пациентов пожилого и старческого возраста независимо от наличия ХБП (95 (65,9%) пациентов с ХБП и 45 (64,3%) пациентов без ХБП, соотв., $\chi^2=2,3$; $p=0,13$). Регулярность самоконтроля веса пациентами пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия ХБП представлена в Таблице 3.59.

Таблица 3.59 – Регулярность контроля веса пациентами пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП

Регулярность контроля веса	Пациенты с ХБП (n=144)	Пациенты без ХБП (n=70)	χ^2 , p
Ежедневно, n(%)	13(9,0)	7(10)	$\chi^2=0,00$; $p=0,9$
1-2 раза в неделю, n(%)	25(17,4)	13(18,6)	$\chi^2=0,05$; $p=0,83$
1-2 раза в месяц, n(%)	33(22,9)	15(21,4)	$\chi^2=0,06$; $p=0,81$
Редко/никогда, n(%)	73(50,7)	35 (50)	$\chi^2=0,01$; $p=0,93$

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек

Несмотря на наличие весов, половина пациентов пожилого и старческого возраста независимо от наличия ХБП не контролируют свой вес (73 (50,7%) пациента с ХБП и 35 (50%) пациентов без ХБП, соотв., $\chi^2=0,01$; $p=0,93$). Знает о необходимости сообщить врачу, если вес за неделю увеличился на 1,5 кг и более при наличии хронической сердечной недостаточности (n=101) только каждый пятый пациент с хроническим кардиоренальным синдромом (21; 20,8%).

Соблюдение диетических рекомендаций пациентами пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия ХБП представлено в Таблице 3.60.

Таблица 3.60 – Соблюдение диетических рекомендаций пациентами пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия ХБП

Параметр	Пациенты с ХБП (n=144)	Пациенты без ХБП (n=70)	χ^2 , p
Употребление соли			
Ограничивают/не употребляют солёных продуктов, n(%)	82(56,9)	36(51,4)	$\chi^2=1,17$; $p=0,28$
Не солят пищу, n(%)	24(16,7)	11(15,7)	$\chi^2=0,03$; $p=0,86$
Готовят без соли, n(%)	16(11,1)	8(11,4)	$\chi^2=0,00$; $p=0,95$
Не ограничивают употребление соли, n(%)	22(15,3)	15(21,4)	$\chi^2=1,25$; $p=0,26$
*Ограничение употребления соли			
*Всегда, n(%)	80(55,6)	33(47,1)	$\chi^2=1,34$; $p=0,25$
*Большую часть времени, n(%)	26(18,1)	15(21,4)	$\chi^2=0,35$; $p=0,56$
*Иногда, n(%)	16(11,1)	7(10)	$\chi^2=0,06$; $p=0,81$
Употребление овощей и фруктов			
Ежедневно, n(%)	81(56,3)	33(47,1)	$\chi^2=1,11$; $p=0,29$
2-3 раза в неделю, n(%)	33(22,9)	18(25,7)	$\chi^2=0,2$; $p=0,65$

Продолжение Таблицы 3.60

Параметр	Пациенты с ХБП (n=144)	Пациенты без ХБП (n=70)	χ^2 , p
Употребление овощей и фруктов			
Реже, чем 3 раза в неделю, n(%)	25(17,4)	13 (18,6)	$\chi^2=0,05$; P=0,83
Не употребляют, n(%)	5(3,5)	6(8,6)	$\chi^2=1,57$; p=0,21
Кол-во порций в день, Me(IQR)	2(1;3)	2(1;2)	p=0,38
Ограничение белка в рационе			
Всегда, n(%)	14(9,7)	4(5,7)	p=0,47
Большую часть времени, n(%)	16(11,1)	10(14,3)	$\chi^2=0,44$; p=0,51
Иногда, n(%)	38(26,4)	15(21,4)	$\chi^2=0,62$; p=0,43
Никогда, n(%)	76(52,8)	41(58,6)	$\chi^2=0,64$; p=0,42
Употребление рыбы в рационе			
Ежедневно, n(%)	29(20,1)	10(14,3)	$\chi^2=1,08$; p=0,29
2 раза в неделю, n(%)	46(31,9)	22(31,4)	$\chi^2=0,01$; p=0,94
Реже, чем 2 раза в неделю, n(%)	60(41,7)	31(44,3)	$\chi^2=0,13$; p=0,72
Не употребляют, n(%)	9(6,3)	7(10)	p=0,33

Примечание. * – Учитывались пациенты, ограничивающие употребление соли (122 пациента с ХБП и 55 пациентов без ХБП), ХБП – хроническая болезнь почек

Различий в соблюдении диетических рекомендаций пациентами пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия ХБП не наблюдалось. Всегда и большую часть времени ограничивают употребление соли 106 (73,6%) пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП (преимущественно, не употребляют солёных продуктов). Только половина пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП ежедневно употребляют овощи и фрукты (81; 56,3%), ежедневно или не менее двух раз в неделю включают в меню рыбу (75; 52%). Обращает внимание недостаточное ежедневное количество порций овощей и фруктов в рационе – 2 (1;3). Только

35 (24%) пациентов с ХБП ежедневно употребляют до 4-6 порций в день овощей и фруктов. Более половины (76;52,8%) пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП не ограничивают белок в рационе.

Несмотря на достаточно высокую информированность о модификации рациона, приверженность к выполнению диетических рекомендаций у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП оказалось значительно ниже (Рисунок 3.57).



Рисунок 3.57 – Соотношение информированности и соблюдения диетических рекомендаций у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек

Резюме

Не наблюдалось различий в соблюдении диетических рекомендаций у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП. Несмотря на достаточно высокую информированность о модификации рациона,

приверженность к выполнению диетических рекомендаций у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП оказалось значительно ниже. Отмечается недостаточное употребление овощей, фруктов и рыбы. Большинство пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП не ограничивают белок.

3.7.3 Соблюдение рекомендаций по физической активности пациентами пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

Частота выполнения физической активности у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП не различалась. Занимаются физической активностью не менее двух раз в неделю 91 (63,2%) пациент пожилого и старческого возраста с ХБП (Таблица 3.61).

Таблица 3.61 – Частота выполнения физической активности у пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия ХБП

Регулярность физической активности	Пациенты с ХБП (n=144)	Пациенты без ХБП (n=70)	χ^2 , p
Более 4 раз в неделю, n(%)	55(38,2)	25(35,8)	$\chi^2=0,12$; p=0,73
2-3 раза в неделю, n(%)	36(25)	18(25,7)	$\chi^2=0,01$; p=0,91
2-3 раза в месяц, n(%)	14(9,7)	8(11,4)	$\chi^2=0,02$; p=0,8
Менее 1 раза в месяц/никогда, n(%)	39(27,1)	19(27,1)	$\chi^2=0,00$; p=0,9

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек

Треть пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП (39;27,1%) не имеют регулярной физической активности. Основной вид физической нагрузки для пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП, занимающихся достаточной физической активностью и выполняющих

физическую нагрузку редко (не менее 2-3 раз в месяц) – ходьба (Рисунок 3.58).



Рисунок 3.58 – Виды физической активности у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек

Несмотря на достаточно высокую информированность о пользе физической активности, приверженность к выполнению рекомендаций у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП оказалась значительно ниже (Рисунок 3.59).



Рисунок 3.59 – Соотношение информированности и соблюдения рекомендаций по физической активности у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек

По результатам Короткого международного опросника для определения физической активности (International Questionnaire on Physical Activity, IPAQ), гиподинамия наблюдалась у 54 (37,5%) пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП. При наличии старческой астении у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП наблюдались более низкие показатели физической активности (IPAQ) по сравнению с пациентами без старческой астении: 14,5 (7,5;24) и 19 (12;26) баллов, соотв., $p=0,03$. У пациентов с ХБП и гиподинамией отмечался более высокий уровень депрессивных реакций (PHQ-9) по сравнению с пациентами с ХБП без гиподинамии: 11 (8;15) и 9 (6;11) баллов, соотв., $p=0,03$. Особенности качества жизни пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП в зависимости от наличия гиподинамии представлены в Таблице 3.62.

Таблица 3.62 – Качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП в зависимости от наличия гиподинамии

Шкалы качества жизни, Me(IQR)	Пациенты с ХБП с гиподинамией (n=54)	Пациенты с ХБП без гиподинамии (n=90)	p
*Физическое функционирование (PF), баллы	20 (10;55)	35(20;55)	0,009
ВАШ, баллы	60 (45;70)	55 (50;70)	0,002
**Подвижность, баллы	3 (3;4)	2 (2;3)	0,006
**Привычная повседневная деятельность, баллы	3 (3;4)	2 (2;4)	0,01
**Индекс КЖ	0,37(0,27;0,53)	0,56 (0,33;0,68)	0,01

Примечания. * – шкалы опросника «SF-36»; ** – шкалы опросника «EQ-5D-5L», ВАШ–визуально-аналоговая шкала. КЖ – качество жизни, ХБП – хроническая болезнь почек

У пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП при наличии гиподинамии отмечалось снижение баллов по визуально-аналоговой шкале (60 (45;70) и 55(50;70) баллов, $p=0,002$) и интегральному показателю КЖ (0,37 (0,27;0,53) и 0,56 (0,33;0,68), $p=0,01$) по сравнению с пациентами с ХБП, занимающимися физической активностью.

Резюме

Несмотря на достаточно высокую информированность о пользе физической активности (75%), приверженность к выполнению рекомендаций у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП оказалась ниже (63,2%). Основной тип физической активности, которой занимаются пациенты пожилого и старческого возраста с ХБП – ходьба. Гиподинамия наблюдалась у 54 (37,5%) пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП. Наличие гиподинамии приводит к депрессивным реакциям и снижению качества жизни пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП.

3.7.4 Факторы, определяющие приверженность к соблюдению рекомендаций по модификации образа жизни пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

Для определения уровня приверженности к соблюдению рекомендаций по модификации образа жизни оценивали интегральный показатель приверженности к здоровому образу жизни (ИПЗОЖ) у 344 пациентов со стабильной сердечно-сосудистой патологией (171 женщина и 173 мужчины, средний возраст $69,5 \pm 7,6$ лет) (Таблица 3.63).

Таблица 3.63 – Интегральный показатель приверженности к здоровому образу жизни пациентов в зависимости от наличия ХБП

Степень приверженности к здоровому образу жизни	Пациенты с ХБП (n=214)	Пациенты без ХБП (n=130)	χ^2 , p
Удовлетворительная, n(%)	75 (35,1)	33(25,4)	$\chi^2=4,01$; p=0,05
Высокая, n(%)	24 (11,2)	13 (10)	$\chi^2=0,12$; p=0,72
Низкая, n(%)	115 (53,7)	84 (64,6)	$\chi^2=3,9$; p=0,05

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек

Интегральный показатель приверженности к здоровому образу жизни пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией не различался в зависимости от наличия ХБП. Более половины пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП (115; 53,7%) характеризовались низкой приверженностью к соблюдению рекомендаций по изменению образа жизни; 99 (46,3%) пациентов с ХБП имели высокую и удовлетворительную степень приверженности к здоровому образу жизни.

При анализе наличия удовлетворительной и высокой приверженности в зависимости от стадии ХБП, статистически значимых различий выявлено не было (Рисунок 3.60).



Рисунок 3.60 – Наличие удовлетворительной и высокой приверженности к соблюдению рекомендаций по изменению образа жизни пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП в зависимости от стадии

Примечания. ХБП – хроническая болезнь почек. *– Сравнение ХБП 3а и 3б стадии, $\chi^2=0,06$; $p=0,81$; ** Сравнение ХБП 3а и 4 стадии; $p=0,11$ # –Сравнение ХБП 3б и 4 стадии, $p=0,09$

В целом, высокая и удовлетворительная приверженности к соблюдению рекомендаций по изменению образа жизни наблюдалась у 145 (42,2%) пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией независимо от наличия ХБП (n=344). При анализе приверженности к соблюдению рекомендаций по изменению образа жизни пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией независимо от наличия ХБП, у женщин чаще наблюдалась высокая и удовлетворительная приверженность к модификации

образа жизни по сравнению с мужчинами: 85 (49,7%) и 60 (34,6%), соотв., $\chi^2=7,96$; $p=0,005$.

При наличии сахарного диабета (100 (29%) пациентов с сердечно-сосудистой патологией из опрошенных 344 пациентов) чаще отмечалась высокая и удовлетворительная приверженность к соблюдению рекомендаций по изменению образа жизни по сравнению с пациентами с сердечно-сосудистой патологией без сахарного диабета: 61 (61%) и 23 (15,2%), соотв., $\chi^2=56,6$; $p<0,0001$. В группе пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП наличие сахарного диабета ассоциировалось с высокой и удовлетворительной приверженностью к соблюдению рекомендаций по изменению образа жизни (ОШ 2,39; 95% ДИ 1,29–4,42; $p=0,005$).

У пациентов с сердечно-сосудистой патологией независимо от наличия ХБП с высокой приверженностью к соблюдению рекомендаций по изменению образа жизни по сравнению с пациентами с низкой приверженностью, наблюдался более низкий ФК ХСН: 2 (2;2) и 3 (2;3), соотв., $p=0,002$.

Степень приверженности к соблюдению рекомендаций по модификации образа жизни не зависела от уровня образования у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП (Рисунок 3.61).



Рисунок 3.61 – Наличие удовлетворительной и высокой приверженности к соблюдению рекомендаций по изменению образа жизни пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП в зависимости от уровня образования

Примечания. ХБП – хроническая болезнь почек. * – Сравнение у пациентов с высшим и средне-специальным образованием, $\chi^2=0,08$; $p=0,77$; ** – Сравнение у пациентов с высшим и средним образованием, $\chi^2=3,73$; $p=0,06$; # – Сравнение у пациентов со средне-специальным и средним образованием, $\chi^2=1,1$; $p=0,29$

Также не наблюдалось разницы степени приверженности к соблюдению рекомендаций от статуса проживания у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП (Рисунок 3.62).

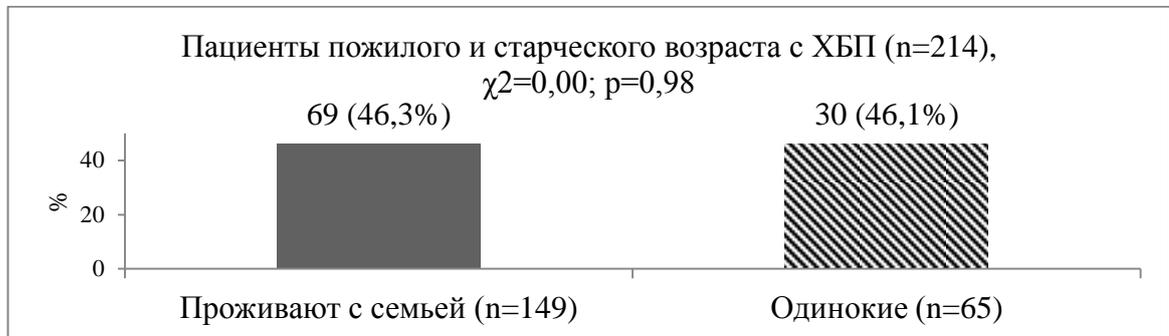


Рисунок 3.62 – Наличие удовлетворительной и высокой приверженности к соблюдению рекомендаций по изменению образа жизни пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП в зависимости от семейного статуса

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек

При анализе зависимости степени приверженности к соблюдению рекомендаций по изменению образа жизни от уровня дохода (154; 72%) опрошенных пациентов с ХБП оценивали свой уровень дохода, как средний) различий не наблюдалось ($p>0,05$).

Пациенты пожилого и старческого возраста с ХБП с высокой приверженностью к соблюдению рекомендаций по изменению образа жизни имели более высокую сумму баллов по результатам шкалы MMSE, отражающую сохранность когнитивных функций, по сравнению с пациентами с низкой приверженностью: $26,9\pm 2,7$ и $24,7\pm 3,7$ баллов, соотв., $p=0,01$. При анализе особенностей личностного профиля, пациенты пожилого и старческого возраста с ХБП с высокой приверженностью к соблюдению рекомендаций по изменению образа жизни имели более низкие показатели по шкале депрессии (MMPI) ($52,2\pm 9,8$ и $60,6\pm 11,1$ T-баллов, соотв., $p=0,01$) по сравнению с пациентами с низкой приверженностью.

Обращают внимание более высокие баллы оценки самочувствия по визуально-аналоговой шкале у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП с высокой приверженностью к соблюдению рекомендаций по изменению образа жизни по сравнению с пациентами с низкой степенью приверженности: 60 (50;70) и 49,5 (33,3;55) баллов, соотв., $p=0,005$. При анализе качества жизни пациенты с ХБП с высокой приверженностью к соблюдению рекомендаций по модификации образа жизни имели более высокие показатели по «физическому компоненту здоровья» (PH) (SF-36), чем пациенты с низкой приверженностью (33,5 (30,2;38) и 36,6 (33,9;45,4) баллов, соотв., $p=0,02$).

При проведении многофакторного регрессионного анализа, в который, в качестве зависимой переменной включали высокую и удовлетворительную приверженность к соблюдению рекомендаций по модификации образа жизни, фактором, оказывающим наибольшее влияние на приверженность к немедикаментозной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП был сахарный диабет (ОШ 2,38; 95% ДИ 1,23–4,61, $p=0,009$) (для модели $\chi^2=20,2$, $p=0,0002$) (Таблица 3.64).

Таблица 3.64 – Результаты многофакторного регрессионного анализа по оценке факторов, влияющих на приверженность к модификации образа жизни у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек

Параметры	ОШ	95% ДИ	χ^2 Вальда	p
Сахарный диабет	2,38	1,23-4, 61	6,7	0,009
Женский пол	0,45	0,24-0,84	6,4	0,01
ФК ХСН	0,56	0,34-0,91	5,5	0,02

Примечания. ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

При использовании многофакторного метода деревьев классификаций была получена математическая модель ($Y = 0,85 * СД -$

0,76*пол; $\chi^2=18,2$, $p=0,0005$) для прогнозирования высокой и удовлетворительной приверженности к модификации образа жизни у пациентов пожилого и старческого возраста с со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП (Рисунок 3.63).



Рисунок 3.63 – Модель прогноза высокой и удовлетворительной приверженности к модификации образа жизни у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

Примечание: В – высокая и удовлетворительная приверженность к модификации образа жизни, Н – низкая приверженность к модификации образа жизни

Из представленной модели следует, что у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП при отсутствии сахарного диабета неблагоприятным фактором, приводящим к низкой приверженности к модификации образа жизни, будет мужской пол. Устойчивость модели была подтверждена кросс-проверкой. Проверка полученной модели была проведена с использованием ROC-анализа (чувствительность – 84,8%; специфичность – 47,5% (AUC=0,71); $p=0,001$), что соответствует оценке «хорошо» экспертной шкалы оценки качества модели.

Резюме

Более половины пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией характеризуются низкой приверженностью к соблюдению рекомендаций по изменению образа жизни независимо от наличия хронической болезни почек. Приверженность к модификации образа жизни у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек не зависит стадии хронической болезни почек, уровня образования, доходов, статуса проживания. Наличие сахарного диабета является наиболее значимым предиктором высокой и удовлетворительной приверженности к соблюдению рекомендаций по изменению образа жизни у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек.

3.8 Приверженность к медикаментозной терапии пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

3.8.1 Структура назначений и приема медикаментозных препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

Структура лекарственных препаратов, назначенных после обращения за медицинской помощью, пациентам пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией представлена в Таблице 3.65.

Таблица 3.65 – Структура назначений лекарственных препаратов пациентам пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП

Группы препаратов	Пациенты с ХБП (n=277)	Пациенты без ХБП (n=170)	χ^2 , p
Антиагреганты, n (%)	238 (85,9)	136 (80,0)	$\chi^2=2,7$; p=0,102
Антикоагулянты, n (%)	115 (41,5)	38 (22,4)	$\chi^2=17,18$; p<0,0001
Антиаритмические препараты, n (%)	49(17,7)	23 (13,7)	$\chi^2=1,35$; p=0,25
АМКР, n (%)	123 (44,4)	54(31,8)	$\chi^2=7,04$; p=0,008
БРА, n (%)	135 (48,9)	65 (38,4)	$\chi^2=4,7$; p=0,03
БАБ, n (%)	239 (86,3)	141(82,9)	$\chi^2=0,92$; p=0,34
БМКК, n (%)	134 (48,5)	72(42,4)	$\chi^2=1,54$; p=0,22
Диуретики: петлевые, n (%)	135 (48,7)	59 (34,7)	$\chi^2=8,44$; p=0,004
тиазидные/ тиазидоподобные, n (%)	89 (32,1)	77 (45,3)	$\chi^2=7,82$; p=0,005
иАПФ, n (%)	140 (50,5)	98 (57,6)	$\chi^2=2,14$; p=0,14
НДД, n (%)	77 (27,8)	42 (24,7)	$\chi^2=0,52$; p=0,47
ПССП/инсулин, n (%)	78 (28,2)	52 (30,6)	$\chi^2=0,3$; p=0,58
Статины, n (%)	256 (92,4)	163 (95,9)	$\chi^2=1,6$; p=0,21
Фиксированные комбинации препаратов, n (%)	26 (9,4)	19 (11,2)	$\chi^2=0,37$; p=0,54

Примечания. АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, БАБ – бета-адреноблокаторы, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НДД – органические нитраты длительного действия, ПССП – пероральные сахароснижающие препараты

Антиагреганты были назначены 238 (85,9%) пациентам с ХБП. В структуре назначений антиагрегантов 203 (85,3%) пациентам рекомендована ацетилсалициловая кислота, 35 (14,7%) – ингибиторы P2Y12.

Антикоагулянты были назначены 115 (41,5%) пациентам с ХБП, в том числе 65 пациентам (56,5% от назначений антикоагулянтных препаратов) – прямые пероральные антикоагулянты.

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) были рекомендованы 275 (99,3%) пациентам с ХБП. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) были назначены половине пациентам с ХБП (140; 50,7%), причем наиболее чаще назначался эналаприл и лизиноприл (Рисунок 3.64).

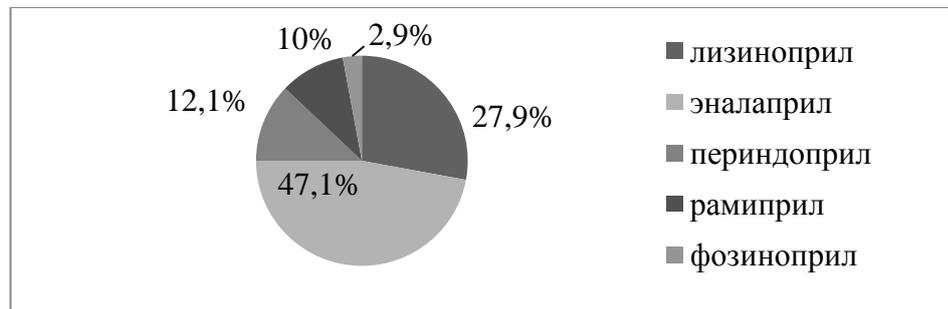


Рисунок 3.64 – Структура назначений иАПФ у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

Примечание. иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) были рекомендованы 135 (48,9%) пациентам пожилого и старческого возраста с ХБП, чаще назначались лозартан и телмисартан (Рисунок 3.65).

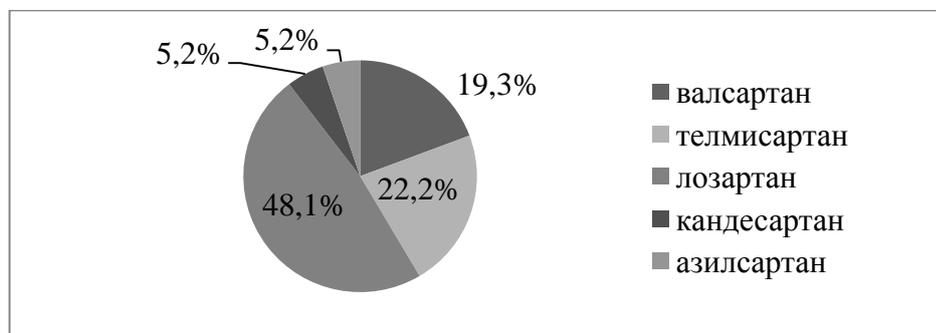


Рисунок 3.65 – Структура назначений блокаторов рецепторов ангиотензина II у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

Бета-адреноблокаторы назначались большинству пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП (239; 86,2%), причем чаще всего – бисопролол (в 77,4% назначений) (Рисунок 3.66).

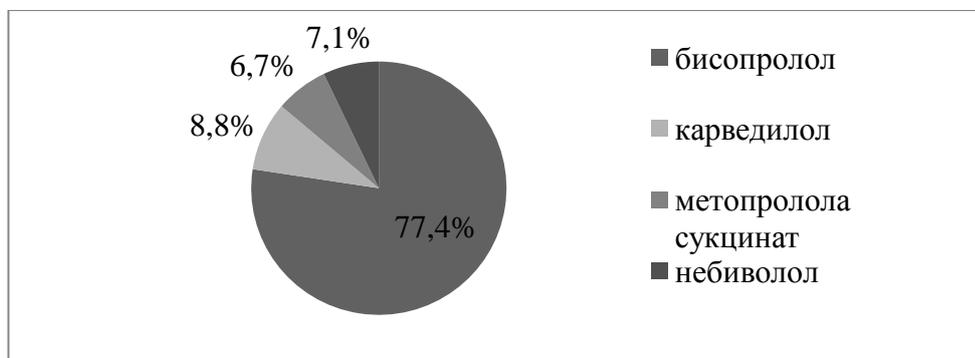


Рисунок 3.66 – Структура назначений бета-адреноблокаторов у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

Статины были назначены 256 (92,4%) пациентам пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП (Рисунок 3.67).

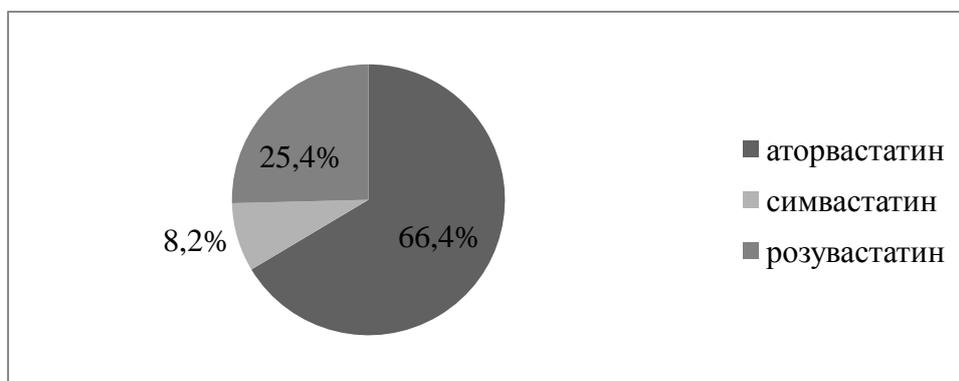


Рисунок 3.67 – Структура назначений статинов у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

Петлевые и тиазидные/тиазидоподобные диуретики в качестве монотерапии или комбинации были назначены 224 (80,9%) пациентам с ХБП. Также обращает внимание назначение антагонистов минералкортикоидных рецепторов только 123 (44,4%) пациентам пожилого и старческого возраста

со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП. Крайне редко были рекомендованы фиксированные комбинации препаратов – только 26 (9,3%) пациентам с ХБП.

Пациентам пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП по сравнению с пациентами без ХБП чаще назначались диуретики, как петлевые ($p=0,004$), так и тиазидные/тиазидоподобные ($p=0,005$), антикоагулянты ($p<0,0001$), антагонисты минералкортикоидных рецепторов ($p=0,008$) и блокаторы рецепторов ангиотензина II ($p=0,03$), что, вероятно, обусловлено особенностями коморбидности пациентов с ХБП.

Структура назначений препаратов пациентам пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП не зависела от стадии ХБП (Таблица 3.66).

Таблица 3.66 – Структура назначений лекарственных препаратов пациентам пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от стадии хронической болезни почек

Группа препаратов	Пациенты с ХБП (n=277)			
	ХБП 3а стадии (n=185)	ХБП 3б стадии (n=83)	ХБП 4 стадии (n=9)	p (для тенденции)
Антиагреганты, n (%)	164 (88,6)	67 (80,7)	7 (77,7)	0,28
Антикоагулянты n (%)	75 (40,5)	37 (44,6)	3 (33,3)	0,48
АМКР, n (%)	76 (41,1)	42 (50,6)	5 (55,5)	0,30
БРА, n (%)	90(48,6)	41(49,4)	4 (44,4)	0,54
БАБ, n (%)	156 (84,3)	74 (89,2)	9(100)	0,23
БМКК, n (%)	90 (48,6)	38 (45,8)	6 (66,7)	0,24
Диуретики: петлевые, n (%)	92 (49,7)	36 (43,4)	7 (77,7)	0,05
тиазидные/тиазидоподобные, n (%)	58 (31,4)	31(37,3)	-	-
иАПФ, n (%)	93 (50,2)	42 (50,6)	5 (55,5)	0,51
Статины, n (%)	169 (91,4)	79 (95,1)	8 (88,9)	0,57

Примечания. АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, БАБ – бета-адреноблокаторы, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ХБП– хроническая болезнь почек

Структура лекарственных препаратов, которые принимали пациенты пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП за месяц до обращения за медицинской помощью представлена в Таблице 3.67.

Таблица 3.67 – Прием лекарственных препаратов за 1 месяц до обращения за медицинской помощью пациентами пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП

Группы препаратов	Пациенты с ХБП (n=277)	Пациенты без ХБП (n=170)	χ^2 , p
Антиагреганты, n (%)	179 (64,6)	108 (63,5)	$\chi^2=0,05$ p=0,82
Антикоагулянты, n (%)	66 (23,8)	20 (11,8)	$\chi^2=9,86$ p=0,002
Антиаритмические препараты, n (%)	33 (11,9)	17 (10)	$\chi^2=0,39$ p=0,53
АМКР, n (%)	64 (23,1)	24(14,1)	$\chi^2=5,38$ p=0,02
БРА, n (%)	86 (31,90)	55 (32,4)	$\chi^2=0,08$ p=0,77
БАБ, n (%)	159 (57,4)	88 (51,8)	$\chi^2=1,35$ p=0,24
БМКК, n (%)	164 (59,2)	116(68,2)	$\chi^2=3,67$ p=0,06
Диуретики: петлевые, n (%)	58 (20,9)	21 (12,3)	p=0,02
тиазидные/тиазидоподобные, n (%)	63(22,7)	44 (25,9)	p=0,67
иАПФ, n (%)	128 (46,2)	68 (40)	$\chi^2=1,65$ p=0,19
ПССП/инсулин, n (%)	61 (22,2)	42 (24,7)	$\chi^2=0,43$ p=0,51
Статины, n (%)	111 (40,1)	82 (48,2)	$\chi^2=2,86$ p=0,09
НПВП, n (%)	64 (23,1)	45 (26,5)	$\chi^2=0,65$ p=0,42
Фиксированные комбинации препаратов, n (%)	25 (9)	10 (5,9)	$\chi^2=1,44$ p=0,23

Примечания. АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, БАБ – бета-адреноблокаторы, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ПССП – пероральные сахароснижающие препараты, ХБП–хроническая болезнь почек

Пациенты пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП по сравнению с пациентами без ХБП в течение месяца до обращения чаще принимали петлевые диуретики ($p=0,02$), антикоагулянты ($p=0,002$), антагонисты минералкортикоидных рецепторов ($p=0,02$). У пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП до обращения за медицинской помощью наблюдалось недостаточное использование ингибиторов РААС – 214 (77,3%), бета-адреноблокаторов – 159 (57,4%) и статинов – 111 (40,1%). Антиагреганты принимали 179 (64,6%) пациентов с ХБП. Только 25 (9%) использовали фиксированные комбинации препаратов. Каждый пятый пациент пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП самостоятельно принимал НПВП (64;23,1%).

Причины нерегулярного приема медикаментозных препаратов пациентами пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП представлены на Рисунке 3.68.



Рисунок 3.68 – Причины нерегулярного приема или полного отказа от приема лекарственных препаратов пациентами пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек

Пациенты пожилого и старческого возраста с ХБП среди причин непостоянного приема или отказа от препаратов чаще всего называли забывчивость (64,5%), не желание постоянного приема препаратов (35,9%) и

хорошее самочувствие (32,6%).

Резюме

Пациентам пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП по сравнению с пациентами без ХБП чаще назначались диуретики, антикоагулянты, антагонисты минералкортикоидных рецепторов и блокаторы рецепторов ангиотензина II, что объясняется структурой коморбидной патологии и клиническими особенностями пациентов с ХБП. Нефропротективную терапию блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы получали 99,3% пациентов с ХБП. Среди блокаторов РААС чаще назначались эналаприл, лизиноприл и валсартан, среди БАБ – бисопролол. Статины были назначены 92,4% пациентам с ХБП, чаще всего – аторвастатин. Обращает внимание недостаточное назначение антагонистов минералкортикоидных рецепторов, учитывая, что большинство пациентов с ХБП (81,9%) имели ХСН, а также крайне редкое использование фиксированных комбинаций препаратов (9%) у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП. При изучении медикаментозной терапии в течение месяца до обращения за медицинской помощью, только 77,3% пациентов использовали блокаторы РААС, статины принимали только 40,1% пациентов с ХБП. Обращает внимание, что каждый пятый пациент пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП принимал НПВП. Основными причинами непостоянного приема лекарственных препаратов пациенты называли «забывчивость», «не желание постоянного приема препаратов» и «хорошее самочувствие».

3.8.2 Оценка приверженности к медикаментозной терапии пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек.

Для оценки приверженности к медикаментозному лечению использовался опросник Мориски – Грина (4-item Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-4 и 8-item Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-8). Результаты тестирования по опроснику MMAS-8 представлены в Таблице 3.68.

Таблица 3.68 – Приверженность к медикаментозной терапии пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП (MMAS-8)

Уровень приверженности к медикаментозной терапии	Пациенты с ХБП (n=153)	Пациенты без ХБП (n=38)	χ^2 , p
Низкая, n (%)	87 (56,9)	22 (57,9)	$\chi^2=0,01$; p=0,91
Умеренная , n (%)	36 (23,5)	8 (21,05)	$\chi^2=0,01$; p=0,91
Высокая, n (%)	30 (19,6)	8 (21,05)	$\chi^2=0,00$; p=0,98

Примечания. ХБП–хроническая болезнь почек, MMAS-8– 8-item Morisky Medication Adherence Scale

Согласно результатам опросника MMAS-8, уровень приверженности не различался в зависимости от наличия ХБП. Высокая приверженность к лечению наблюдалась только у 30 (19,6%) пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП, умеренная – у 36 (23,5%) пациентов.

Результаты, полученные по опроснику MMAS-4, были сходными: уровень приверженности к лечению у пациентов пожилого и старческого возраста не различался в зависимости от наличия ХБП. Высокая приверженность к лечению наблюдалась у 60 (28,6%) пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП, умеренная с риском перехода в низкую приверженность к терапии – у 34 (16,2%) (Таблица 3.69).

Таблица 3.69 – Приверженность к медикаментозной терапии пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП (MMAS-4)

Уровень приверженности к медикаментозной терапии	Пациенты с ХБП(n=210)	Пациенты без ХБП (n=99)	χ^2 , p
Низкая, n (%)	116 (55,2)	64 (64,6)	$\chi^2=2,45$ p=0,12
Умеренная , n (%)	34 (16,2)	13 (13,2)	$\chi^2=4,49$ p=0,49
Высокая, n (%)	60 (28,6)	22 (22,2)	$\chi^2=1,39$ p=0,24

Примечания. MMAS-4 – 4-item Morisky Medication Adherence Scale.

Не было получено разницы между результатами, полученными опросником MMAS-8 и MMAS-4 по оценке приверженности к медикаментозной терапии пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП (Таблица 3.70).

Таблица 3.70 – Сравнение приверженности к медикаментозной терапии пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП (MMAS-4, MMAS-8)

Уровень приверженности к медикаментозной терапии	Пациенты с ХБП, (n=210) MMAS-4	Пациенты с ХБП, (n=153) MMAS-8	χ^2 , p
Низкая, n (%)	116 (55,2)	87 (56,9)	$\chi^2=0,09$ p=0,76
Умеренная , n (%)	34 (16,2)	36 (23,5)	$\chi^2=3,06$ p=0,08
Высокая, n (%)	60 (28,6)	30 (19,6)	$\chi^2=3,81$ p=0,051

Примечания. ХБП – хроническая болезнь почек, MMAS-4 – 4-item Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-8 – 8-item Morisky Medication Adherence Scale

При анализе опросника MMAS-4 (n=210) более половины пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП забывали когда-либо принимать препараты и относились невнимательно к времени приема, 118 (56,2%) пациентов пропускали прием препаратов при хорошем самочувствии (Таблица 3.71).

Таблица 3.71 – Результаты опросника MMAS-4 у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП (n=210)

Вопрос	Да
Забывали ли Вы когда-либо принять препараты? n (%)	104 (49,5)
Относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств? n (%)	119 (56,7)
Пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо? n (%)	118 (56,2)
Если вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, пропускаете ли Вы следующий прием? n (%)	125 (59,5)

Примечания. MMAS-4 – 4-item Morisky Medication Adherence Scale

Уровень приверженности к медикаментозной терапии не различался в зависимости от стадии ХБП (Таблица 3.72).

Таблица 3.72 – Приверженность к медикаментозной терапии пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от стадии ХБП

Уровень приверженности к медикаментозной терапии, MMAS-4	Больные с ХБП (n=210)			
	ХБП 3а стадии (n=138)	ХБП 3б стадии (n=63)	ХБП 4 стадии (n=9)	p (для тенденции)
Низкая, n (%)	77 (55,8)	34 (53,9)	5 (55,6)	0,61
Умеренная, n (%)	23 (16,7)	8(12,7)	2 (22,2)	0,36
Высокая, n (%)	38 (27,5)	21 (33,3)	2 (22,2)	0,40

Примечания. ХБП – хроническая болезнь почек, MMAS-4 – 4-item Morisky Medication Adherence Scale

При наличии сахарного диабета (55 (26,2%) пациентов из опрошенных пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП) у пациентов с ХБП чаще отмечалась высокая приверженность к медикаментозной терапии по сравнению с пациентами с ХБП без сахарного диабета: 25(45,5%) и 35(22,6%), соотв., $\chi^2=10,41$; $p=0,0013$. У пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП наличие сахарного диабета ассоциировалось с высокой приверженностью к медикаментозной терапии (ОШ 2,86; 95% ДИ 1,48–5,49; $p=0,002$). При наличии ХСН (148 (70,5%) пациентов из опрошенных пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП) в группе

высокой приверженности к терапии наблюдались более высокие баллы ШОКС по сравнению с неприверженными к медикаментозному лечению пациентами пожилого и старческого возраста с ХБП и ХСН: 6 (4;7) и 4 (3;5,5) баллов, соотв., $p=0,01$.

Пациенты с ХБП с высокой приверженностью к медикаментозной терапии имели более высокий результат по шкале MMSE, отражающей сохранность когнитивных функций, по сравнению с пациентами с низкой приверженностью: $25,9 \pm 3,9$ и $24,3 \pm 2,9$ баллов, соотв., $p=0,006$. У пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП наличие результата MMSE более 23 баллов (т.е. отсутствие деменции) ассоциировалось с высокой приверженностью к медикаментозной терапии: ОШ 2,94; 95% ДИ 1,16–7,46; $p=0,02$. (чувствительность – 86,7%, специфичность – 35,6% (AUC=0,61); $p=0,007$).

У пациентов с ХБП с высокой приверженностью к терапии наблюдался более выраженный болевой синдром (сумма баллов по шкала «боль/дискомфорт», EQ-5D-5L) по сравнению с неприверженными к лечению пациентами: 3 (3;4) и 2 (2;3) баллов, соотв., $p=0,0007$. Результат оценки пациентом по шкале «боль/дискомфорт» (EQ-5D-5L) более 2 баллов ассоциировался с высокой приверженностью к медикаментозной терапии: ОШ 3,94; 95% ДИ 1,71–9,1; $p=0,001$) (чувствительность – 78,6%, специфичность – 51,8% (AUC=0,67); $p=0,0004$).

Взаимосвязи высокой приверженности к медикаментозной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП с полом ($p=0,29$), возрастом ($p=0,26$), индексом коморбидности Чарлсон ($p=0,39$), уровнем образования ($p=0,13$), доходом ($p=0,09$) и семейным статусом ($p=0,67$) выявлено не было.

При проведении многофакторного регрессионного анализа, в который, в качестве зависимой переменной включали высокую приверженность к медикаментозной терапии (согласно опроснику MMAS-4), фактором, оказывающим наибольшее влияние на приверженность к лечению была деменция (ОШ 3,57; 95% ДИ 1,36–9,4, $p=0,009$) (для модели $\chi^2=11,4$, $p=0,009$) (Таблица 3.73).

Таблица 3.73 – Результаты многофакторного регрессионного анализа по оценке факторов, влияющих на приверженность к медикаментозной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП

Параметры	ОШ	95%ДИ	χ^2 Вальда	p
Деменция	3,57	1,36-9,4	6,8	0,009
Сахарный диабет	0,58	0,27-1,27	1,8	0,17
«Боль/дискомфорт» (EQ-5D-5L)	0,61	0,31-1,22	1,9	0,16

Примечания. ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, ФК – функциональный класс, EQ-5D-5L – Европейский опросник оценки качества жизни

При использовании многофакторного метода деревьев классификаций была получена математическая модель ($Y=1,27*Деменция - 0,53*СД - 0,49*«Боль/дискомфорт»$; $\chi^2=15,6$, $p=0,001$) для прогнозирования высокой приверженности к медикаментозной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП (Рисунок 3.69).

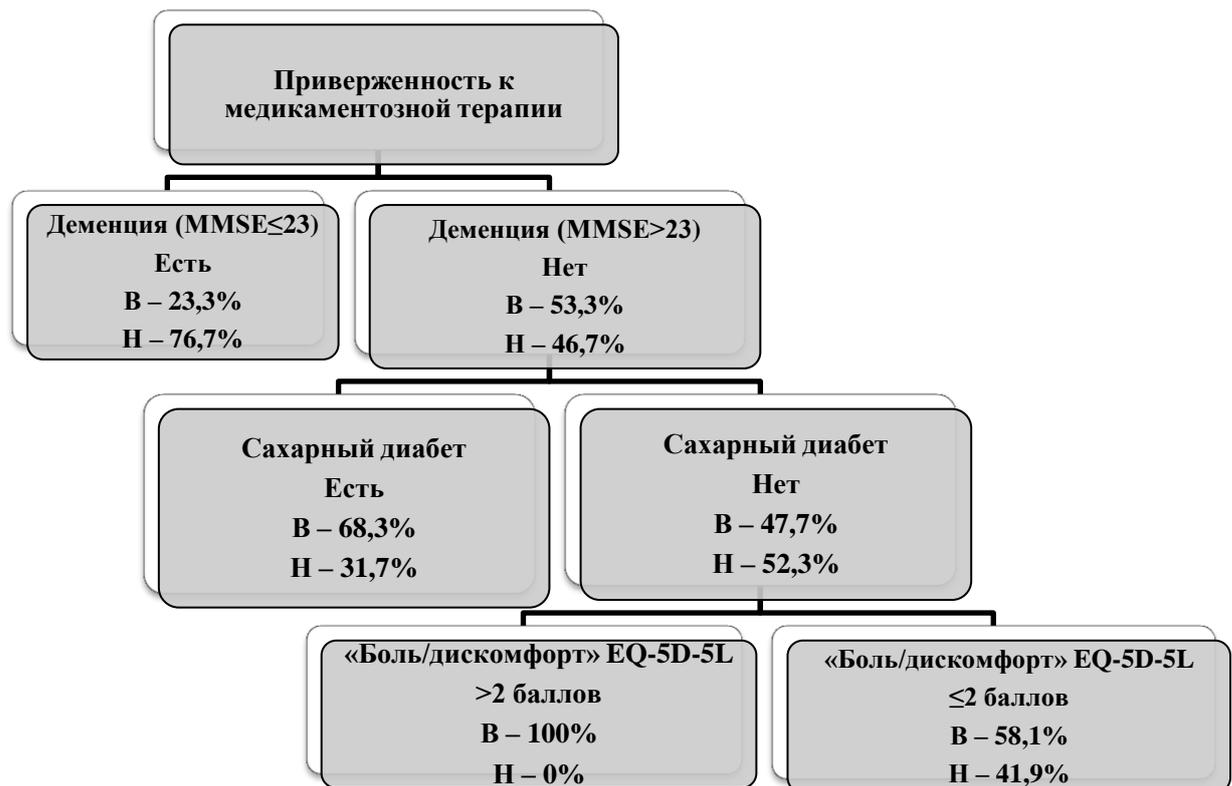


Рисунок 3.69 – Модель прогноза высокой приверженности к медикаментозной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП

Примечания. В – высокая приверженность к медикаментозной терапии, Н – низкая приверженность к медикаментозной терапии, EQ-5D-5L – Европейский опросник оценки качества жизни, MMSE – Краткая шкала оценки психического статуса

Из представленной модели следует, что у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП при наличии деменции благоприятным предиктором высокой приверженности к медикаментозной терапии, является сахарный диабет. При отсутствии сахарного диабета фактором, определяющим высокую приверженность к медикаментозной терапии, будет выраженность болевого синдрома/дискомфорта по шкале оценки качества жизни EQ-5D-5L. Устойчивость модели была подтверждена кросс-проверкой. Проверка полученной модели была проведена с использованием ROC-анализа (чувствительность – 57,1%, специфичность – 92,3% (AUC=0,87); $p=0,0015$), что соответствует оценке «очень хорошо» экспертной шкалы оценки качества модели.

Резюме

Приверженность к медикаментозной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией не зависит от наличия хронической болезни почек. Высокая приверженность к лечению наблюдалась только у трети пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек. Не наблюдалось различий в оценке приверженности к медикаментозной терапии при использовании опросников MMAS-4 и MMAS-8 у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек. Приверженность к медикаментозной терапии пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек не зависит от стадии ХБП, пола, возраста, уровня образования, доходов, статуса проживания. Наличие деменции наиболее значимо, чем другие факторы, ассоциировано с высокой степенью приверженности к медикаментозной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек.

3.8.3 Оценка риска осложнений лекарственной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек

Общее количество препаратов, принимаемых пациентами пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП было больше, чем у пациентов без ХБП: 6 (5;8) и 6 (4;7) препаратов, соотв., $p=0,01$. Количество препаратов в зависимости от стадии ХБП не различалось ($p=0,74$). Наблюдалась прямая взаимосвязь между количеством препаратов и баллами ШОКС у пациентов с хроническим кардиоренальным синдромом ($n=227$) ($r=0,41$, $p=0,002$). У пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП и высокой коморбидностью отмечалось большее количество принимаемых препаратов, чем у пациентов с ХБП с низкой коморбидностью: 6 (5;7) и 5,5 (4;7) препаратов, соотв., $p=0,04$.

Для оценки риска осложнений лекарственной терапии пациентов пожилого и старческого возраста использовали шкалу The GerontoNet ADR Risk Score (GerontoNet). При сравнении результатов шкалы GerontoNet у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией при наличии ХБП наблюдались более высокие показатели, чем у пациентов без ХБП: 4 (3;4) и 3 (2;3) баллов, соотв., $p<0,0001$ (Рисунок 3.70).

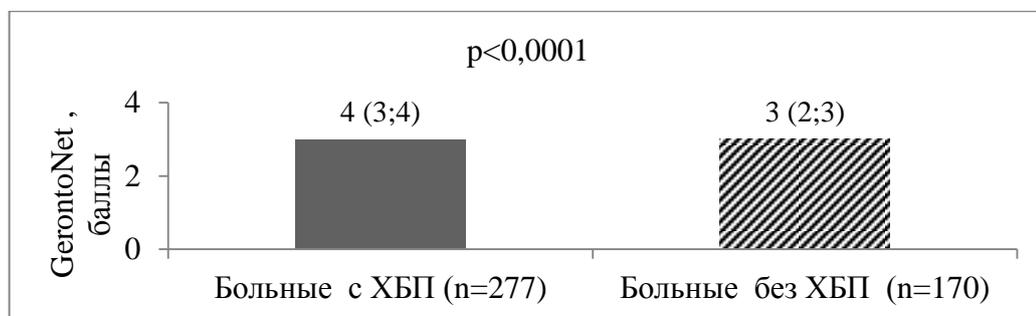


Рисунок 3.70 – Результаты шкалы The GerontoNet ADR Risk Score у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в зависимости от наличия ХБП

При исключении из шкалы GerontoNet хронической болезни почек (-1 балл), сохранялись статистически значимые различия между значениями у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП и без ХБП: 3 (3;4) и 3 (2;3) баллов, соотв., $p < 0,0001$.

Наблюдались различия результатов шкалы GerontoNet у пациентов с 3а и 3б стадиями ХБП: 4 (3;4) и 4 (4;6) баллов, соотв., $p = 0,03$. При 4 стадии ХБП результат шкалы GerontoNet составил 4 (3;7) балла и не различался при сравнении с другими стадиями ХБП ($p = 0,83$).

У 55 (19,9%) пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП ($n = 277$) результат по шкале GerontoNet превышал 5 баллов, что является неблагоприятным прогностическим фактором. У пациентов с высоким риском осложнений лекарственной терапии по сравнению с пациентами с низким риском наблюдались более низкие значения по опроснику качества жизни SF-36 «социальное функционирование» (50 (25;62,5) и 50 (37,5;62,5) баллов, соотв., $p = 0,03$) и психологическому компоненту качества жизни (162,7 (107,3; 207,2) и 183,1 (149,3; 222,0) баллов, соотв., $p = 0,02$).

У пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП наличие высокой приверженности к медикаментозной терапии ассоциировалось с высоким риском осложнений лекарственной терапии (более 5 баллов по шкале GerontoNet) (ОШ 2,85; 95% ДИ 1,39–5,83; $p = 0,004$). Однако, при оценке прогноза годовой летальности не наблюдалось влияния высокого риска осложнений лекарственной терапии на смертность пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП (ОР 1,03; 95% ДИ 0,44–2,39; $p = 0,94$).

Резюме.

Общее количество препаратов, принимаемых пациентами пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП больше, чем у пациентов без ХБП ($p = 0,01$). Пациенты пожилого и

старческого возраста с ХБП имеют более высокие показатели по шкале GerontoNet (ХБП при расчете не учитывали), чем пациенты без ХБП. У каждого пятого пациента пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП наблюдается высокий риск осложнений лекарственной терапии, что ассоциируется со снижением качества жизни пациентов и необходимо учитывать при пациентоориентированном подходе.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

По результатам проведенной работы хроническая болезнь почек наблюдалась у 63,9% пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией. Причем, у большинства пациентов с ХБП (88,7%) имелась 3 стадия с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м². Согласно ежегодному отчету почечного фонда США (USRDS), распространённость ХБП у старшей возрастной группы примерно в 4 раза выше, чем у молодых и составляет 38,6% в общей популяции. У большинства пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП превалирует 3 стадия (25,2%); 1 стадия наблюдается у 2% пациентов с ХБП, 2 стадия – у 9,8%, 4 стадия – у 1,4% в отличие от пациентов моложе 65 лет, у которых преимущественно наблюдаются 1 и 2 стадии. [193]. По данным исследований KEER и NHANES, ХБП у пациентов старшей возрастной группы наблюдается у 44%, причем распространённость ХБП увеличивается с возрастом и при наличии коморбидности. В структуре ХБП преобладает 3 стадия согласно рСКФ (77% в исследовании KEER, и 69,3% – NHANES) [222]. По данным отечественных регистров, распространённость ХБП у пациентов старше 55 лет составляет 74%, в том числе 52,7% – в возрасте 65 лет и старше, причем, у 36,6% пожилых пациентов отмечается 3 стадия ХБП [27,78].

Распространённость сниженной рСКФ в популяции пациентов старшей возрастной группы выше, чем распространённость высокой альбуминурии/протеинурии, что объясняет диагностику ХБП по изолированному снижению рСКФ и высокую частоту рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² в старшей возрастной группе по сравнению с молодой популяцией [193]. По данным регистра г. Санкт-Петербурга, 71% пациентов с 3 – 5 стадиями ХБП старше 55 лет, причем, отмечается активный рост

выявления ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² – на 22% ежегодно [27]. В диссертационном исследовании ХБП диагностировалась в 72,2% случаев по изолированному снижению рСКФ, наличие структурных изменений наблюдалось в 22,2% случаев, повышение альбуминурии/протеинурии – в 20,5%.

В диссертационной работе пациенты с ХБП 1 и 2 стадиями анализировались отдельно. Это связано как с концепцией хронического кардиоренального синдрома (недостаточность одного органа ведет к нарушению функции другого), так и мнением экспертов. По данным отечественных регистров, 2/3 наблюдаемых пациентов имеют 3 стадию ХБП, которая рассматривается как целевая группа, в том числе с наибольшим эффектом от нефропротективной терапии [12, 27, 78].

При анализе гендерных особенностей, ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² чаще наблюдалась у женщин как в пожилом, так и старческом возрасте. При анализе отечественной литературы ХБП при наличии ХСН чаще наблюдается у женщин (63,9 – 65%) [40, 66]. В исследованиях KEER и NHANES ХБП наблюдалась также чаще у женщин (44,9% и 40,2% соотв.) [192, 222]. С одной стороны, у женщин меньше мышечная масса, определяющая концентрацию креатинина, с другой – формулы рСКФ учитывают пол (Neugarten J, 2000). Однако, мужской пол – общепризнанный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, имеются данные о более быстром прогрессировании ХБП у мужчин по сравнению с женщинами [27, 220].

Первичное поражение почек у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией в проведенном диссертационном исследовании наблюдалось у 22,2% пациентов с ХБП. В структуре заболеваний чаще наблюдался хронический пиелонефрит (21,2%), мочекаменная болезнь (17,5%) и их сочетание. Развитие первичных гломерулонефритов у пациентов старшей возрастной группы происходит достаточно редко; чаще всего иммуновоспалительные поражения

гломерулярного аппарата возникают в рамках паранеопластического синдрома или системных заболеваний [35, 80]. Высокая частота туболоинтерстициальных поражений у пожилых пациентов также обусловлена частым приемом НПВП [120, 332]. В нашем исследовании более половины пациентов имели патологию опорно-двигательного аппарата (61,7%), при этом, каждый пятый пациент принимал НПВП без назначений врача.

Высокая распространенность ХБП в нашей работе объясняется возрастом и высокой коморбидностью, в том числе сердечно-сосудистой (из 472 пациентов у 85% наблюдалось три и более сердечно-сосудистых патологии, у 58% – ИК Чарлсон более 6 баллов). По данным литературы, распространенность ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² в популяции с сердечно-сосудистой патологией возрастает в 3,7 раз, повышенной альбуминурии – в 2,4 раза по сравнению с пациентами с ХБП без заболеваний сердца. [193]. Отечественные исследования демонстрируют распространенность ХБП у пациентов пожилого и старческого возраста при наличии сердечно-сосудистой коморбидности до 50,9 – 52,7%, [27, 35, 51, 66, 78]. Отношение альбумина к креатинину ≥ 30 мг/г составляет, по данным литературы, 8 – 10% среди взрослой популяции и возрастает до 23,6% среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [193].

В качестве причин ХБП отечественными исследователями отмечается увеличение доли сахарного диабета и артериальной гипертензии за последнее десятилетие [27, 35, 78]. В диссертационном исследовании артериальная гипертензия наблюдалась у 96,8% пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП, сахарный диабет второго типа – у 26,4% .

Полученные результаты сопоставимы с зарубежными и отечественными работами. По данным страховой базы данных Medicaid за 2018 год пациенты старшей возрастной группы с ХБП имеют более высокую коморбидность по сравнению с пациентами без ХБП: распространенность диабета составляет 49,7%, артериальной гипертензии – 92,0%, сердечной

недостаточности – 27,7% и ишемической болезни сердца – 38,6% [242]. Диагностика ХБП у пациентов пожилого и старческого возраста при отсутствии основных факторов риска – АГ или СД – составляет только 2,1% в общей популяции [193]. Распространенность артериальной гипертензии увеличивается с возрастом и наблюдается у 75% пациентов старческого возраста, по некоторым данным, достигая 98% [54, 76]. Высокая распространённость АГ среди пожилых пациентов с ХБП обусловлена многими факторами, в том числе сосудистой жесткостью, дисфункцией эндотелия, нарушением ионнообменных механизмов натрия и калия, гиперактивацией РААС, что приводит, в конечном итоге, к артериосклерозу [36, 76].

Распространенность сахарного диабета в популяции у пациентов старшей возрастной группы достигает 20% [263]. Сахарный диабет – фактор риска и прогрессирования ХБП [179]. По данным отечественных исследований скорость снижения СКФ в течение года у пациентов с ХБП выше при наличии сахарного диабета ($-5,18$ мл/мин/ $1,73$ м²) [27]. Распространенность ХБП у пациентов с СД достигает 31,6%, кроме того, СД является причиной начала заместительной терапии у каждого четвертого пациента на диализе [13, 263].

Обращает внимание, что в исследованной популяции пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией не наблюдалось различий в частоте АГ и СД в зависимости от наличия ХБП ($p>0,05$). Полученные результаты согласуются с данными отечественной литературы. По данным регистра нефрологической службы г. Москвы, у пожилых пациентов с рСКФ менее 60 мл/мин/ $1,73$ м² частота АГ составляет 90% и не достигает статистических различий с пациентами без ХБП (79,7%) [78].

В структуре коморбидности у включенных в исследование пациентов с ХБП чаще наблюдалась ИБС ($p=0,0004$), инфаркт миокарда ($p=0,0012$) в анамнезе по сравнению с пациентами без ХБП. По данным литературы, при

наличии ХБП распространенность ИБС в старшей возрастной группе составляет 72,7%, ИМ наблюдается примерно в четыре раза чаще [78, 193]. При ХБП отмечаются определенные особенности течения атеросклеротического процесса, в том числе проксимальное и протяженное поражение коронарных артерий, поздняя диагностика острого коронарного синдрома, повышение риска кровотечений при использовании антиагрегантной и антитромботической терапии после сердечно-сосудистых вмешательств [94, 354]. Также обращает внимание риск ОПП и ОБП при развитии острого коронарного синдрома независимо от выбранной тактики ведения [43, 90].

В диссертационном исследовании у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП отмечалась высокая распространённость ФП (41,2%), чем у пациентов без ХБП (34,2%) ($p=0,0001$). По данным литературы, у пациентов с ХБП чаще наблюдается фибрилляция предсердий (у 1 из 5 пациентов) по сравнению с пациентами без ХБП, причем тенденция прослеживается на всех стадиях ХБП, в том числе у пациентов, получающих диализ [265, 312]. Наличие ФП у пациентов с ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м² повышает риск смертности от всех причин на 23%, риск сердечно-сосудистой смертности – на 45% независимо от стадии ХБП [92]. У пациентов с ФП наличие ХБП ассоциировано с инсультом, тромбоэмболическими осложнениями и неблагоприятным прогнозом [92, 217]. В проведенной диссертационной работе ОНМК в анамнезе наблюдалось значимо чаще у пациентов при наличии ХБП ($p=0,025$).

Высокая распространенность хронической сердечной недостаточности у пациентов с ХБП (81,9%) по сравнению с пациентами без ХБП (63,5%) ($p < 0,0001$) сопоставима с результатами научной литературы. Сердечная недостаточность встречается приблизительно в четыре раза чаще в популяции с ХБП по сравнению с пациентами без ХБП [193]. Кардиоренальные взаимоотношения при хроническом кардиоренальном синдроме объясняются не только гемодинамическими нарушениями, но и

нейрогуморальным дисбалансом, а также приемом сопутствующей терапии, приводящей к гиповолемии и гипотонии [66, 261].

Сердечно-сосудистый риск, обусловленный атеросклерозом, увеличивается на 5% при снижении рСКФ на 10 мл/мин/1,73м² [250, 279]. Однако, для пациентов с терминальной почечной недостаточностью характерны низкий вес, низкое систолическое артериальное давление и низкий уровень общего холестерина, которые также связаны с высоким сердечно-сосудистым риском (феномен «обратной эпидемиологии» – «reverse epidemiology») [231, 279]. Дислипидемия при ХБП, характеризуется гипертриглицеридемией, снижением холестерина ЛПВП и аполипопротеина А1 (АпоА-I). Увеличение триглицеридов происходит на ранних стадиях ХБП и наиболее выражено при терминальной ХБП. Накопление ТГ – результат высокого синтеза и нарушенного катаболизма, в том числе обусловленного инсулинорезистентностью, при метаболическом синдроме, предиабете и сахарном диабете [279].

По данным проведенного исследования наблюдалось увеличение триглицеридов у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП по сравнению с пациентами без ХБП ($p=0.02$). Было рассчитано отношение моноцитов к триглицеридам, как возможного биомаркера воспаления и окислительного стресса, позволяющего оценить прогноз [154, 163]. В результате, не было выявлено разницы показателя в зависимости от наличия ХБП. Однако, при оценке прогноза у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП отношение моноцитов к триглицеридам более 0,33 определяло годовую летальность с чувствительностью 88%, специфичностью 60,5% ($AUC=0,75$, $p < 0,0001$).

Индекс продукта накопления липидов (ИПНЛ, Lipid Accumulation Product Index) был рассчитан, учитывая данные литературы, продемонстрировавшие перспективность этого показателя в качестве маркера кардиометаболического риска [195, 365]. В нашем исследовании мы не получили разницы в значениях ИПНЛ у пациентов в зависимости от

наличия ХБП. По данным отечественных исследователей, ИПНЛ не ассоциирован с наличием ИБС у пациентов в возрасте до 65 лет, в отличие от индекса висцерального ожирения и показателя «объем талии/рост•100» [86].

У пациентов пожилого и старческого возраста распространенность метаболического синдрома варьируется в зависимости от критериев (NCEP или ВОЗ) от 60 до 77% и ассоциируется с ИБС [84]. Ожирение является фактором риска развития и прогрессирования ХБП [331]. Однако, в метаанализе, включавшем 100 исследований по эпидемиологии ХБП, не было выявлено разницы в распространенности ожирения в зависимости от наличия ХБП [192]. Результаты нашего исследования согласуются с данными литературы: избыточная масса тела наблюдалась у 40,1% пациентов пожилого и старческого возраста, ожирение – у 42,6%, абдоминальное ожирение – у 81,9%, метаболический синдром – у 45,8% пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП (различий с группой пациентов без ХБП не отмечалось).

При анализе состава тела у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП было выявлено увеличение процентного содержания жировой массы и снижение показателей тощей массы по сравнению с пациентами без ХБП, что говорит о наличии «саркопенического ожирения». В диссертационной работе наличие ожирения, в том числе саркопенического, у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП является неблагоприятным прогностическим фактором (увеличение индекса тощей массы тела более 20,6 кг/м² ассоциировано с риском годовой летальности – ОР 3,94; 95% ДИ 1,90–8,18; $p=0,0003$). Полученные результаты не противоречат литературным данным о «парадоксе ожирения» и связи увеличения тощей массы с лучшей выживаемостью пациентов при ХБП [71, 211]. Саркопеническое ожирение ассоциируется со старческой астенией, ухудшает прогноз, в том числе сердечно-сосудистой смерти, особенно в пожилом и старческом возрасте [101, 247, 352].

В диссертационной работе недостаточность питания ассоциировалась со старческой астенией, высокой коморбидностью и наблюдалась у 4,7% пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП. Недостаточность питания – многофакторное состояние, наблюдающееся, согласно отечественным исследованиям, до 0,3 – 1,8% в популяции старшей возрастной группы [329]. По данным литературы, до 25,8% пациентов пожилого и старческого возраста имеют факторы риска недостаточности питания, к которым относится, в том числе ХБП [77].

Анемия при ХБП имеет неблагоприятное прогностическое значение и обусловлена, в том числе у пациентов пожилого и старческого возраста не только наличием патологии почек, но и коморбидностью. В нашем исследовании частота анемии зависела от стадии ХБП и наблюдалась у каждого четвертого пациента пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией, что значимо чаще по сравнению с пациентами без ХБП ($p=0,0017$). Распространенность анемии при ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м², по данным исследования KEEP составляла 29,2%, по данным NHANES – 19,9% [222, 316].

Учитывая, наличие хронической гипоксии и клубочковой гипертензии, СОАС рассматривается как фактор риска прогрессирования ХБП [271]. В нашей работе высокий риск наличия СОАС наблюдался у большинства (70,8%) пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП, при этом СОАС был диагностирован у более половины пациентов (64,5%). По данным литературы распространенность СОАС у пациентов с ХБП варьируется от 40 до 70% при терминальной ХБП [226, 271]. Обращает внимание первичная диагностика СОАС: несмотря на наличие жалоб на нарушение качества сна и высокий риск СОАС при проведении скрининга, только два пациента (6,5%) обратились за помощью к сомнологу в течение года, что отражает общий низкий уровень информированности пациентов и доступности качественной сомнологической помощи [8]. По данным ряда исследователей, высокая распространенность СОАС при ХБП не объясняется только возрастом,

избыточной массой тела и ожирением, полагая, что наличие ХБП является одной из причин СОАС, особенно для пациентов с терминальной ХБП [227]. По результатам нашей работы, учитывая старшую возрастную группу, высокую коморбидность пациентов и наличие 3а стадии ХБП, высокая распространенность СОАС объясняется не наличием ХБП, а совокупностью факторов риска и ассоциированных состояний, свойственных высокой коморбидности [25, 236].

Экономическое бремя коморбидности нельзя переоценить: наличие 6 и более заболеваний приводит к повторным госпитализациям и увеличению фактических расходов здравоохранения на душу населения (более 30 тыс. долларов США в год в странах с высоким доходом) [51, 242].

Для диагностики коморбидности в нашем исследовании использовался индекс коморбидности Чарлсон, как наиболее изученный и рекомендованный [52, 53]. Однако, в исходной версии опросника под умеренным поражением почек считается повышение креатинина сыворотки $> 265,2$ мкмоль/л, пациенты на гемодиализе, с трансплантатом почки и с уремией [118]. В ходе диссертационного исследования индекс коморбидности Чарлсон был модифицирован [55]. В модифицированной версии для оценки патологии почек параметр «умеренная, тяжелая болезнь почек» дополняется критерием «хроническая болезнь почек» без изменения балльной оценки патологии почек согласно индексу коморбидности Чарлсон. Обращает внимание, что пациенты с ХБП имели более высокие баллы при расчете ИК Чарлсон, в том числе оригинального, при исключении возраста по сравнению с пациентами без ХБП ($p < 0,0001$), что позволяет исключить возрастной фактор при оценке коморбидности. Общее количество нозологий в исследовании также было значимо больше при ХБП, чем у пациентов пожилого и старческого возраста без ХБП ($p < 0,0001$). Высокая коморбидность (ИК Чарлсон более 6 баллов) наблюдалась у 72,6% пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП, что значимо чаще, чем у пациентов без ХБП ($p < 0,0001$).

При оценке прогноза модифицированный ИК Чарлсон обладал большей чувствительностью (73,7%) для оценки годовой летальности, чем исходный вариант (55,3%). Увеличение ИК Чарлсон более 6 баллов было ассоциировано с риском смерти в течение года у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологии (ОР 4,7; 95% ДИ 1,4–15,2; $p=0,01$ против ОР 1,6; 95% ДИ 0,78–3,35; $p=0,02$ при использовании оригинального ИК). По данным отечественной литературы и наших предыдущих исследований, высокая коморбидность ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [9, 17, 18, 152]. Количество сопутствующих заболеваний ≥ 3 связано с более быстрым снижением функции почек у пациентов с ХБП 3 – 5 стадий [219].

Возраст, пол, стадия ХБП и наличие протеинурии являются важными прогностическими факторами [46, 325]. Средняя величина скорости снижения рСКФ составляет - 3,3 мл/мин/1,73 м² за год у пациентов с ХБП 3 – 5 стадий [27]. У пациентов старшей возрастной группы скорость снижения клубочковой фильтрации ниже: $-2,43 \pm 1,2$ мл/мин на 1,73 м² за год для пациентов старше 60 лет и $-1,82 \pm 1,1$ для пациентов старше 75 лет [35]. Обращает внимание, что при отсутствии протеинурии скорость снижения СКФ у пожилых менее 1 мл мл/мин/год [177]. При этом, наличие альбуминурии/протеинурии некоторые исследователи расценивают как основной прогностический фактор прогрессирования ХБП при сердечно-сосудистой патологии, в том числе у пожилых [174, 177]. Наличие альбуминурии/протеинурии – маркер генерализованной эндотелиальной дисфункции, что объясняет связь с прогнозом при сердечно-сосудистой патологии [67, 174].

Полученные в диссертационном исследовании данные позволяют расценивать альбуминурию/протеинурию как ведущий фактор при оценке годовой летальности у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП. При оценке риска смерти в течение года с поправкой на пол,

сопутствующую патологию, возраст (модифицированный ИК Чарлсон с учетом возраста, анемия), наличие альбуминурии/протеинурии, индекс ТМТ и ИК Чарлсон были независимо ассоциированы со смертностью у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП. При оценке прогноза годовой летальности в нашем исследовании у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП при наличии альбуминурии/протеинурии неблагоприятным фактором являлся индекс $\text{TMT} \leq 20,6 \text{ кг/м}^2$. При отсутствии альбуминурии/протеинурии – значимым фактором выступал модифицированный ИК Чарлсон более 7 баллов.

Расчетная СКФ не позволяет определить вклад патологии в процесс снижение СКФ, в связи с тем, что не учитывается возрастное снижение функции почек. При осуществлении исследования вклад патологии почек (ВПП) в расчетную величину СКФ рассчитывали на основании разницы между «реальной» рСКФ (рассчитанной по формуле СКД-EPI, 2011) и прогнозируемой для данного возраста и пола рСКФ при содержании креатинина в сыворотке крови 80 мкмоль/л (для женщин) и 100 мкмоль/л (для мужчин) [56]. ВПП в рСКФ не различался у пациентов с ХБП в зависимости от возрастной группы ($p=0,81$) и пола ($p=0,19$). Обращает внимание, что вклад патологии почек в рСКФ ($> 17,9\%$) более значимо ассоциируется со смертностью в течение года у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией, чем рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м²: ОР 2,47; 95% ДИ 1,31–4,67; $p=0,004$ при ВПП в рСКФ более 17,9% против ОР 2,28; 95% ДИ 1,11–4,07; $p=0,02$ при рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м²).

В качестве одного из ранних маркеров поражения почек рассматривается увеличение индекса резистентности почек (внутрипочечного сосудистого сопротивления), оцененного с помощью ультразвуковой доплерографии [230]. В нашей работе индекс резистентности почек более 0,73 определял неблагоприятный прогноз (смертность и госпитализации в течение года) у пациентов пожилого и

старческого возраста (чувствительность – 88%, специфичность – 71,43% (AUC=0,86); $p=0,0001$). По данным литературы наблюдается ассоциация между снижением функции почек и показателями артериальной жесткости [32, 44, 267], что определяет возможность индексирования индекса резистентности почек на показатели сосудистой жесткости. В нашей работе наблюдалась обратная связь модифицированного индекса резистентности почек и вклада патологии почек в рСКФ, а также ассоциация с коморбидностью, характерной для данной группы пациентов.

Эндотелиальная дисфункция, наблюдаемая при ХБП, участвует в процессах воспаления. Вопрос о связи функции почек с провоспалительным статусом активно обсуждается. Кроме того, воспалительные процессы неразрывно связаны с гипоксией [122, 305, 326].

В диссертационной работе оценивались как биомаркеры гипоксии (HIF-1 α , эндогенный эритропоэтин), так и провоспалительные биомаркеры (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18).

Выбор фактора, индуцированного гипоксией (HIF) обусловлен его ключевой ролью в качестве медиатора гомеостаза кислорода и регулятора системного ответа на гипоксию [311]. HIF вырабатывается преимущественно в почках и влияет на эритропоэз в том числе [98]. Кроме эритропоэза, HIF-1 участвует в регуляции ангиогенеза, обмена железа, провоспалительных реакциях, межклеточном и межорганном взаимодействии [37, 367]. В диссертационном исследовании не наблюдалось различий сывороточной концентрации HIF-1 α , в том числе скорректированного на гемоглобин, у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН в зависимости от наличия ХБП. Также не отмечалось взаимосвязи HIF-1 α с рСКФ и эЭПО. Не наблюдалось различий в значениях HIF-1 α у пациентов в зависимости от наличия анемии ($p=0,36$). Отсутствие взаимосвязи между уровнем HIF-1 α и рСКФ, а также гемоглобином в нашей работе, вероятно, объясняется хроническим характером воспаления у пациентов с ХСН и высокой коморбидностью, в то время как HIF-1 α повышается в ответ на острую

гипоксию [349]. Определение HIF-2 α , как маркера хронической гипоксии, является перспективным, однако затруднительным, в связи с низкой концентрацией в сыворотке [85, 226].

Ответ почек на гипоксию в виде образования эЭПО зависит от степени снижения функции почек – при клиренсе креатинина ниже 40 мл/мин возникает функциональный дефицит эЭПО [144]. Снижение продукции эЭПО в почках ассоциируется с нефросклерозом [268]. Обращает внимание увеличение выработки эЭПО на ранних стадиях ХБП [38, 99]. Нарушение чувствительности к эритропоэтину может быть одной из причин отсутствия четкой зависимости между эЭПО и СКФ [117]. Эритропоэтин также обладает антиапоптотическим действием, подавляет окислительный стресс и может стимулировать ангиогенез [268].

В нашем исследовании наблюдалось увеличение концентрации эЭПО при наличии ХБП у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН ($p=0,02$). Также обращает внимание прямые взаимосвязи эЭПО и NT-proBNP ($r=0,36$, $p=0,001$), эЭПО и цистатина С ($r=0,71$, $p<0,001$). Ряд авторов наблюдали как повышение, так и снижение сывороточной концентрации эЭПО при ХСН [368]. По данным литературы, эЭПО у пациентов с ХСН не всегда снижается, наблюдается прямая корреляция с функциональным классом ХСН и уровнем NT-proBNP [158, 336]. Наличие сильной положительной взаимосвязи между цистатином С и эЭПО по сравнению со слабой ассоциацией эЭПО и рСКФ в нашей работе, вероятно, объясняется независимостью цистатина С, как биомаркера повреждения почек, от возраста, пола и мышечной массы [191].

С практической точки зрения, использование препаратов эритропоэтина при лечении анемии с целью повышения гемоглобина до уровня здоровых лиц у пациентов с ХБП было связано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами по сравнению с более низкими показателями гемоглобина у пациентов [212]. HIF-1 α в настоящее время крайне интересен с позиций лечения анемии у пациентов с ХБП [171, 371].

Терапия HIF-PHI (стабилизация HIF) – это новая стратегия лечения, которая вызывает физиологическое повышение выработки эндогенного ЭПО и эффективное использования железа у пациентов с ХБП независимо от получения диализной терапии [93, 212]. Терапия HIF-PHI требует дальнейшего изучения, так как есть данные, что длительная активация HIF может вызывать фиброгенез за счет индукции профибротических факторов, и воспаления [166, 205, 318].

По данным литературы представляется перспективным использование мультибиомаркерных моделей, в том числе для оценки прогноза при ХСН [347]. В ходе диссертационного исследования был разработан индекс гипоксии как отношение эЭПО (мМЕ/мл) к HIF-1 α (нг/мл), который продемонстрировал возможность оценки прогноза годовой летальности у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН при значении более 287 мМЕ/нг с чувствительностью – 47%, специфичностью – 95% (AUC=0,96); p=0,018).

Определение NT-pro-BNP, как биомаркера миокардиальной дисфункции, при ХСН имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение, и широко используется в клинической практике. Обращает внимание, что BNP и NT-pro-BNP часто повышаются у пациентов с ХБП [350]. BNP, и NT-pro-BNP увеличиваются с ухудшением функции почек, причем, NT-pro-BNP более чувствителен [321, 344]. Высокие уровни натрийуретических пептидов наблюдаются у бессимптомных пациентов с ХБП, что подчас затрудняет диагностику [129]. В популяции пациентов, получающих диализ, NT-pro-BNP имел преимущества над другими миокардиальными биомаркерами для прогнозирования и стратификации риска [350].

Учитывая наличие хронического воспаления, как фактора риска прогрессирования ХБП и неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, были изучены провоспалительные биомаркеры (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18) и фактор

роста эндотелия сосудов (VEGF) у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН.

ИЛ-6 играет важную роль при хроническом воспалении, аутоиммунных реакциях, участвует в регуляции гомеостаза сывороточного железа и уровня цинка [275, 323]. По полученным данным более высокие показатели при наличии ХБП наблюдались только для интерлейкина-6 ($p=0,0005$). Также отмечалась взаимосвязь между рСКФ и ИЛ-6 ($r=-0,42$, $p=0,0001$), что не прослеживалось для других биомаркеров (ИЛ-8, ИЛ-18, VEGF). Более высокий уровень ИЛ-6 наблюдался у пациентов пожилого и старческого возраста при высокой коморбидности, анемии и выраженной сердечной недостаточности.

ИЛ-18 – один из важнейших цитокинов, участвующих в иммуновоспалительных реакциях, в том числе лежащих в основе атеросклероза [366]. Данных, оценивающих цитокин при ХБП крайне мало. В немногочисленных исследованиях было обнаружено, что ИЛ-18 является фактором неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с ХБП недиабетической природы после перенесенного инфаркта миокарда [150]. В нашем исследовании не наблюдалось различий в показателях ИЛ-18 в зависимости от ХБП, однако наблюдалась слабая прямая взаимосвязь с цистатином С ($r=0,28$ $p=0,01$). Прямого влияния на прогноз не выявлено, однако, обращает внимание более высокие значения цитокина при низкой и промежуточной ФВ ЛЖ у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН.

ИЛ-8 играет важную роль в ответе почек на повреждение за счет привлечения нейтрофилов, базофилов и Т-лимфоцитов в пораженные ткани. Данные о взаимосвязи концентрации цитокина с рСКФ при ХБП неоднозначны. По данным литературы, при наличии диабетической нефропатии наблюдалась отрицательная связь с рСКФ [343]. Увеличение ИЛ-8 может быть ранним предиктором почечной недостаточности, в связи с чем, разрабатываются методы модуляции синтеза цитокина [138, 362]. В

нашем исследовании мы не обнаружили разницы между ИЛ-8 и pСКФ у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП.

Обращает внимание полученные в диссертационной работе ассоциации провоспалительных биомаркеров и биомаркеров гипоксии: взаимосвязи ИЛ-8 с ИЛ-1 α , ИЛ-6 с эндогенным эритропоэтином, индексом гипоксии, что говорит о сложном механизме ответа почки на воспаление при хронической гипоксии, наблюдаемой при ХБП у пациентов пожилого и старческого возраста.

По данным литературы, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-18 ассоциируются с неблагоприятным прогнозом при ХСН в течение года, причем ИЛ-6 коррелирует с pСКФ [5, 275]. По результатам нашего исследования, для пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН прогностическая ценность определялась только для ИЛ-6 (при значениях более 29,3, пг/мл чувствительность – 56,2%, специфичность – 90,6% (AUC=0,73); p=0,002).

По данным зарубежной литературы, моноциты, отношение нейтрофилов к лимфоцитам (N/Le1 ratio), отношение моноцитов к лимфоцитам (M/L ratio) являются перспективными провоспалительными биомаркерами, в том числе при ХБП [108, 155, 335]. В проведенном исследовании при анализе прогностического значения лабораторных показателей крови наибольшая чувствительность (92,9%) наблюдалась для отношения моноцитов к лимфоцитам (M/L ratio). Отношение моноцитов к лимфоцитам рассматривается как провоспалительный биомаркер при ХБП, влияющий на прогноз [361]. Данные результаты согласуются с нашим исследованием: увеличение отношения моноцитов к лимфоцитам более 0,23 у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП ассоциировано со значимым риском смерти в течение года (ОР 9,8; 95% ДИ 2,83–33,97; p=0,0004). Однако, в многофакторных моделях не наблюдалось значимой связи между показателями, что требует дальнейших исследований.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является основным регулятором роста сосудов и играет важную роль в протекции эндотелия

[133]. Учитывая, что почка характеризуется высокой степенью васкуляризации, изучение VEGF является перспективным, в том числе в терапевтических целях. VEGF-терапия замедляет прогрессирование ХБП, однако, данные о безопасности противоречивы, включая риски онкогенеза, атеросклероза и сепсиса [115]. Сывороточная концентрация VEGF повышена у пациентов с диабетической нефропатией, также есть данные об увеличении фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с ХБП [228]. В нашем исследовании мы не обнаружили разницы в сывороточных концентрациях VEGF у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН в зависимости от наличия ХБП.

При проведении математического моделирования, среди биомаркеров, влияющих на прогноз пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН, основным независимым неблагоприятным прогностическим фактором годовой летальности являлся эЭПО более 16,19 мМЕ/мл, несмотря на общепринятый NT-pro-BNP. По данным литературы, высокий уровень эЭПО ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [158, 336]. Активация РААС при ХСН, которая является одним из ключевых патогенетических механизмов развития и прогрессирования ХБП у пациентов пожилого и старческого возраста, за счет снижения почечного кровотока и повышения реабсорбции натрия, стимулирует выработку эЭПО [209, 368]. Полученные в диссертационной работе результаты отчасти объясняются повышенной выработкой эЭПО в ответ на хроническую гипоксию, которая наблюдается при хроническом кардиоренальном синдроме. При хроническом кардиоренальном синдроме с одной стороны увеличение синтеза эЭПО – компенсаторный механизм, в то же время имеет прогностически неблагоприятное значение [23, 310].

Пациентоориентированный подход предполагает комплексную оценку пациента в том числе качества жизни, когнитивных функций, личностного профиля, возможностей адаптации и мотивации пациентов. В проведенной работе при оценке качества жизни наличие ХБП приводило к снижению

показателей, как по физическому, так и психологическому компонентам качества жизни согласно опроснику SF-36 по сравнению с пациентами без ХБП. Выбор данного опросника был обусловлен, в том числе рекомендациям ERA-EDTA, использующими SF-36 как эталонный для сравнения с другими методиками у пациентов с ХБП пожилого и старческого возраста [272, 351].

В проведенном диссертационном исследовании при расчете интегрального показателя КЖ (EQ-5D-5L) и самооценки состояния своего здоровья пациентами пожилого и старческого возраста с ХБП результаты составляли только половину от возможного. По данным отечественных данных, интегральный показатель КЖ российской популяции составляет 0,87 и снижается с возрастом, причем самое частое нарушение наблюдается по шкалам «боль/дискомфорт» и «тревога/депрессия» [33].

С возрастом происходит снижение когнитивных функций, что обусловлено, в том числе коморбидностью и геронтологическими синдромами [168]. Когнитивный дефицит, также как депрессия и нарушения сна, ассоциируются с ХБП, в том числе на ранних стадиях [232, 345]. В проведенном диссертационном исследовании у половины пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП наблюдались предметные когнитивные нарушения, у каждого пятого – деменция легкой степени, причем у мужчин несколько чаще, чем у женщин ($\chi^2=4,34$; $p=0,037$). Наличие деменции затрудняет осуществление пациентоориентированного подхода: усугубляет заикливание пациентов с ХБП на своем соматическом состоянии, ухудшает адаптацию и социальное взаимодействие, в том числе с медицинским персоналом.

Среди пациентов старшей возрастной группы с далеко зашедшей стадией ХБП 3б и выше ($pCKF < 45$ мл/мин/1,73 м²) наблюдается высокая распространенность старческой астении, обуславливающая негативный прогноз [177]. В проведенной диссертационной работе у трети пациентов с ХБП пожилого и старческого возраста наблюдалась старческая астения,

которая негативно влияла на качество жизни, самооценку своего физического состояния, выраженность депрессивно-ипохондрического синдрома, дезадаптации и мотивации к лечению.

Синдром «старческой астении» с точки зрения личностных расстройств сопоставим с концепцией синдрома «психического упадка» в старости, проявляющийся, кроме физиологических нарушений, ослаблением эмоционального тонуса [61, 88]. Некоторые авторы считают некорректным включение в синдром старческой астении деменции, тревожно-депрессивных расстройств, синдрома мальнутриции [61]. Однако, в популяции с ХБП и старческой астенией риск смерти в три раза выше среди пациентов с потерей веса и в два раза выше среди пациентов с низкой физической активностью [77, 177].

Данные научной литературы подтверждают, что физическая активность связана с лучшим прогнозом и сохранением или улучшением функционального статуса пациентов с ХБП [173]. У пациентов старшей возрастной группы с ХБП при повышении физической активности происходит улучшение качества жизни и приверженности к рекомендациям по модификации образа жизни [173]. Полученные в настоящем исследовании результаты дополняют литературные данные: гиподинамия наблюдалась у 37,5% пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП и была ассоциирована со старческой астенией, снижением качества жизни и выраженностью депрессивных реакций.

С позиции пациентоориентированного подхода интересны полученные в диссертационной работе результаты изучения личностного профиля пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП. Наличие ХБП приводит к повышенной тревожности, депрессивным реакциям, высокой потребности во внимании и признании значимости своих социальной ролей, дезадаптации.

По данным отечественных исследований, прослеживается взаимосвязь между приверженностью к лечению пациентов с сердечно-сосудистой

патологией и личностными особенностями [4, 59]. В ходе лечения происходит перестройка как эмоциональной, так и мотивационной сферы пациента, что приводит к нарушению социальной адаптации [47]. Низкая приверженность к терапии у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, связана с неприятием и недооценкой своего заболевания – анозогнозической, эйфорической и обсессивно-фобической типами внутренней картиной болезни [17, 72].

Согласно Ташлыкову В. А., среди неспецифических факторов, определяющих эффективность лечения – ожидания пациента, отражающие пациентоориентированный подход [75]. Необходимо учитывать, что в проведенной диссертационной работе получено расхождение личных ожиданий пациентов в отношении медицинского персонала и действительным поведением врачей, что может негативно отразиться на приверженности к терапии и затрудняет осуществление пациентоориентированного подхода.

Выраженность и типы психологических защит зависят от возраста, социального положения и определяют адаптацию пациента, в том числе к хроническому заболеванию [17, 19, 47, 72, 79]. В нашем исследовании наличие ХБП приводило к снижению адаптационных возможностей пациентов пожилого и старческого возраста, в том числе за счет распространенности тревоги и депрессии.

Другой важной составляющей, определяющей эффективность лечения, является информированность о заболевании. Обучение пациентов способствует улучшению приверженности к терапии [12, 22, 83]. В проведенной работе только треть пациентов с ХБП были информированы о наличии у них заболевания, наблюдались у нефрологов только 16%. Данные научной литературы указывают на лучший прогноз как в отношении смертности, так и прогрессирования ХБП у пациентов, которые находятся под регулярным наблюдением нефрологов, что определяет необходимость доступной нефрологической помощи для пациентов старшей возрастной

группы. Крайне важна повышенная настороженность в отношении ХБП врачей первичного звена, учитывая, что треть случаев ХБП у пожилых пациентов устанавливается при случайном обращении в участковую службу [78, 229, 315].

При исследовании приверженности к соблюдению рекомендаций по модификации образа жизни в нашей работе обращает внимание недостаточное выполнение рекомендаций (46,3%), несмотря на информированность пациентов пожилого и старческого возраста. Отсутствие различий в степени приверженности к соблюдению рекомендаций по немедикаментозной терапии в зависимости от наличия ХБП, вероятно, объясняется низкой информированностью пациентов о заболеваниях почек. Обращает внимание наличие сахарного диабета как основного фактора, определяющего удовлетворительную и высокую приверженность к модификации образа жизни. Полученные результаты, вероятно, объясняются диспансерным наблюдением пациентов с сахарным диабетом и информированностью о необходимости коррекции образа жизни для предотвращения осложнений заболевания и гликемического контроля [13, 206].

При изучении приверженности к медикаментозной терапии назначения препаратов были обусловлены коморбидностью пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП. Нефропротективная терапия блокаторами РААС была назначена практически всем пациентам с ХБП (99,3%), однако, в течение месяца до обращения за медицинской помощью, только 77% пациентов принимали ингибиторы ангиотензипревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II. Согласно отечественным [6] и зарубежным рекомендациям [203], нефропротективная терапия блокаторами РААС является обязательной у пациентов с ХБП, особенно при наличии альбуминурии/протеинурии, однако требует контроля функции почек и уровня калия.

В проведенной работе высокая приверженность к медикаментозному лечению наблюдалась у 60 (28,6%) пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП. С позиций пациентоориентированного подхода, основными причинами непостоянного приема лекарственных препаратов были «забывчивость», «нежелание постоянного приема препаратов» и «хорошее самочувствие». При математическом моделировании именно наличие деменции в большей степени было связано с низкой приверженностью к лечению. Полученные результаты дополняют данные литературы, указывающие на неудовлетворительную приверженность к медикаментозной терапии и многофакторность при формировании мотивации к долгосрочной терапии.

При медикаментозном лечении пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП особую важность приобретают принципы фармакотерапии коморбидных пациентов. Полипрагмазия, обусловленная коморбидностью, приводит к нежелательным лекарственным взаимодействиям и риску побочных эффектов [10, 222]. Одним из основных принципов выступает лечение малыми дозами с последующей титрацией до достижения эффекта («start low and go slow») [153, 314]. Риски нежелательных лекарственных взаимодействий ассоциируются с возрастом, старческой астенией, наличием ХБП [172, 313]. Для оценки рисков побочных эффектов медикаментозной терапии разработаны несколько шкал, в том числе шкала GerontoNet, по результатам которой значения в 5 и более баллов ассоциируются с высоким риском лекарственных осложнений [28, 269]. У каждого пятого пациента пожилого и старческого возраста с ХБП в нашем исследовании наблюдался высокий риск осложнений лекарственной терапии, что ассоциировалось со снижением качества жизни пациентов.

Таким образом, ХБП у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией представляет собой сложную клиническую проблему с учетом высокой коморбидности и позиций пациентоориентированного подхода. Полученные в ходе диссертационной

работы результаты уточняют и дополняют предшествующие исследования, принципиально пересматривают вопросы оценки коморбидности и возрастных изменений при ХБП, позволяя решить научную проблему клинического и прогностического значения хронической болезни почек в структуре коморбидности пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией с позиций пациентоориентированного подхода.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией наблюдается высокая распространенность ХБП (63,9%), которая диагностируется преимущественно по изолированному снижению рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м². Для оценки коморбидности целесообразно использовать ИК Чарлсон, в котором вместо параметра «умеренная, тяжелая болезнь почек» используется параметр ХБП (ХБП диагностируется по критериям KDIGO, 2012); модифицированный индекс позволяет точнее определить годовой прогноз по сравнению с оригинальным.

2. Вклад патологии почек в расчетную СКФ (определяемый как разница между реальной расчетной и прогнозируемой – обусловленной возрастными изменениями – СКФ) у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией ассоциирован с высокой коморбидностью и имеет прогностические преимущества при оценке годовой летальности по сравнению с оценкой рСКФ по формуле СКД EPI (модификация 2011) (ОР 2,47; 95% ДИ 1,31–4,67; p=0,004).

3. Основными независимыми факторами, влияющими на годовую летальность, согласно результатам регрессионного анализа Кокса ($\chi^2=36,8$, p<0,0001), являются альбуминурия/протеинурия (ОР 3,55; 95% ДИ 1,79–7,07; p=0,0003), индекс тощей массы тела (ОР 2,81; 95% ДИ 1,43–5,49; p=0,003) и модифицированный ИК Чарлсон (ОР 1,26; 95% ДИ 1,03–1,54; p=0,02). При наличии альбуминурии/протеинурии основным неблагоприятным прогностическим фактором следует считать индекс ТМТ менее 20,6 кг/м²; при отсутствии альбуминурии/протеинурии – ИК Чарлсон более 7 баллов ($\chi^2=37,7$, p<0,0001; AUC =0,76).

4. Уровни биомаркеров гипоксии (эЭПО, отношение эЭПО к NIF-1 α – индекс гипоксии), миокардиальной и почечной дисфункции (NT-

proBNP и цистатин С), провоспалительного цитокина ИЛ-6 выше при наличии ХБП у пациентов с ХСН. Основным независимым неблагоприятным прогностическим маркером годовой летальности у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН является эЭПО более 16,19 мМЕ/мл (ОР 3,27; 95% ДИ 1,08–9,91; $p=0,03$) (регрессионный анализ Кокса; $\chi^2=30,7$, $p=0,0002$). При эЭПО менее 16,19 мМЕ/мл основным неблагоприятным фактором прогноза является NT-proBNP более 232,5 пг/мл ($\chi^2=36,8$, $p<0,0001$; AUC=0,87).

5. При наличии ХБП у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией отмечаются низкие показатели физического и психологического компонентов качества жизни, выраженное депрессивно-ипохондрическое состояние, увеличение тревоги по сравнению с пациентами без ХБП. Несмотря на низкую информированность (33,3%) о наличии ХБП, только каждый четвертый (25,7%) пациент готов посещать очные образовательные школы, что необходимо учитывать при разработке лечебной тактики с позиций пациентоориентированного подхода.

6. Более половины пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП характеризуются низкой приверженностью как к модификации образа жизни (53,7%), так и к медикаментозной терапии (55,2%). Пациенты пожилого и старческого возраста с ХБП имеют более высокую приверженность к модификации образа жизни при наличии сахарного диабета (ОШ 2,38; 95% ДИ 1,23–4,61; $p=0,009$). Наиболее значимым фактором, определяющим низкую приверженность пациентов к медикаментозной терапии, является деменция (ОШ 3,57; 95% ДИ 1,36–9,4; $p=0,009$). Каждый пятый пациент пожилого и старческого возраста с ХБП имеет высокий риск осложнений лекарственной терапии.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

1. Для оценки коморбидности у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией рекомендовано использование модифицированного индекса коморбидности Чарлсон, в котором в качестве «почечного параметра» включена ХБП, диагностированная согласно критериям KDIGO (2012).

2. При оценке годовой летальности у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП рекомендуется следующий алгоритм: при наличии альбуминурии/протеинурии неблагоприятным прогностическим фактором считать саркопеническое ожирение с индексом тощей массы тела менее $20,6 \text{ кг/м}^2$; при отсутствии альбуминурии/протеинурии – модифицированный индекс коморбидности Чарлсон более 7 баллов.

3. Для оценки прогноза у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией целесообразно определение вклада патологии почек в расчетную скорость клубочковой фильтрации согласно разработанной в ходе исследования формуле ($A = (B - C) * 100\% / B$, где А – вклад патологии почек в расчетную СКФ, В – прогнозируемая СКФ, С – расчетная СКФ).

4. Для прогноза ХСН у пациентов пожилого и старческого возраста, наряду с общепринятым биомаркером NT-proBNP, необходимо оценивать эЭПО: при значениях более 16,19 мМЕ/мл – считать основным неблагоприятным фактором эЭПО, при эЭПО менее 16,19 мМЕ/мл – NT-proBNP более 232,5 пг/мл.

5. Прогностическими факторами, определяющими формирование удовлетворительной и высокой приверженности к соблюдению рекомендаций по модификации образа жизни, целесообразно рассматривать сахарный диабет и женский пол. При прогнозировании

приверженности к медикаментозной терапии рекомендовано использовать алгоритм с использованием оценки когнитивного статуса, качества жизни и коморбидности. При отсутствии деменции у пациента пожилого и старческого возраста с ХБП основным фактором, обуславливающим высокую приверженность к медикаментозной терапии, является наличие сахарного диабета; при отсутствии сахарного диабета – выраженность (более 2 баллов) болевого синдрома/дискомфорта (опросник EQ-5D-5L). Необходимо учитывать недостаточную информированность пациентов о заболевании и частое наличие когнитивных нарушений при пациентоориентированном подходе у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – Артериальная гипертензия
- АД – Артериальное давление
- АКШ – Аортокоронарное шунтирование
- АМКР – Антагонисты минералкортикоидных рецепторов
- БАБ – Бета-адреноблокаторы
- БМКК – Блокаторы медленных кальциевых каналов
- БРА – Блокаторы рецепторов ангиотензина II
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВПП – Вклад патологии почек
- ГЛЖ – Гипертрофия левого желудочка
- ДАД – Диастолическое артериальное давление
- ЖМТ – Жировая масса тела
- ДИ – Доверительный интервал
- ЗПТ – Заместительная почечная терапия
- ЗОЖ – Здоровый образ жизни
- ЗСЛЖд – Толщина задней стенки левого желудочка в диастолу
- ИАГ – Индекс апноэ/гипопноэ
- ИАПФ – Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИАФ – Иммуноферментный анализ
- ИБС – Ишемическая болезнь сердца
- ИЖМТ – Индекс жировой массы тела
- ИЛ-6 – Интерлейкин-6
- ИЛ-8 – Интерлейкин-8
- ИЛ-18 – Интерлейкин-18
- ИК – Индекс коморбидности
- ИМ – Инфаркт миокарда
- ИММЛЖ – Индекс массы миокарда левого желудочка

- ИМТ – Индекс массы тела
- ИПЗОЖ – Интегральный показатель приверженности здоровому образу жизни
- ИПНЛ – Индекс продукта накопления липидов
- ИР – Индекс резистентности
- КЖ – Качество жизни
- КДР – Конечный диастолический размер левого желудочка
- КСР – Конечный систолический размер левого желудочка
- КРС – Кардиоренальный синдром
- КЖ – Качество жизни
- ЛГ – Легочная гипертензия
- ЛЖ – Левый желудочек
- ЛП – Левое предсердие
- МЗФ – Метаболически здоровый фенотип
- МЖПд – Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу
- мИР – Модифицированный индекс резистентности
- ММЛЖ – Масса миокарда левого желудочка
- МНЗФ – Метаболически нездоровый фенотип
- НДД – Органические нитраты длительного действия
- НОАК – Новые пероральные антикоагулянты
- НОНР – Научное Общество Нефрологов России
- НПВП – Нестероидные противовоспалительные препараты
- ОДХСН – Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности
- ОКС – Острый коронарный синдром
- ОБП – Острая болезнь почек
- ОНМК – Острое нарушение мозгового кровообращения
- ОПП – Острое повреждение почек
- ОБ – Окружность бедер
- ОР – Относительный риск
- ОТ – Окружность талии

ОТСЛЖ – Относительная толщина стенки левого желудочка
ОШ – Отношение шансов
ПД – Пульсовое давление
ПЖ – Правый желудочек
ПИКС – Постинфарктный кардиосклероз
ПП – Правое предсердие
ПССП – Пероральные сахароснижающие препараты
СА – Старческая астения
САД – Систолическое артериальное давление
СД – Сахарный диабет
СДЛА – Среднее давление в легочной артерии
СКФ – Скорость клубочковой фильтрации
СНнФВ – Сердечная недостаточность с низкой ФВ (менее 40%)
СНпФВ – Сердечная недостаточность с промежуточной ФВ (от 40% до 49%)
СНсФВ – Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ (50% и более)
СОАС – Синдром обструктивного апноэ сна
СОЭ – Скорость оседания эритроцитов
СРОНТВ – Симптом развития одышки при наклоне туловища вперед
РААС – Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКО – Российское кардиологическое общество
рСКФ – Расчетная скорость клубочковой фильтрации
ТГ – триглицериды
ТМТ – Тощая масса тела
ТПН – Терминальная почечная недостаточность
УО – Ударный объем левого желудочка
ФВ – Фракции выброса
ФК – Функциональный класс
ФНО- α – Фактор некроза опухоли- α
ФП – Фибрилляция предсердий
ХБП – Хроническая болезнь почек

ХСН – Хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – Чрескожное коронарное вмешательство

ЧДД – Частота дыхательных движений

ЧСС – Частота сердечных сокращений

ШОКС – Шкала оценки клинического состояния

ЭКГ – Электрокардиограмма

ЭПО – Эритропоэтин

эЭПО – Эндогенный эритропоэтин

эЭПО, кор.Нб – эндогенный эритропоэтин, скорректированный на гемоглобин

ЭХО-КГ – Эхокардиография

%ЖМТ – Процентное содержание жировой массы тела

%ТМТ – Процентное содержание тощей массы тела

СКД-EP1 – Формула расчета СКФ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

CDR – Clinical Dementia Rating scale – Клиническая рейтинговая шкала деменции

ESC – Европейское общество кардиологов

Ео/Leu ratio – отношение эозинофилов к лейкоцитам

EQ-5D-5L –European Quality of Life Questionnaire –Европейский опросник оценки качества жизни

ERA-EDTA – European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (Европейская почечная – Европейская ассоциация диализа и трансплантации)

Нб – Гемоглобин

HIF-1 α – Фактор, индуцируемый гипоксией-1 α

HIF-1 α , кор.Нб – Фактор, индуцируемый гипоксией-1 α , скорректированный на гемоглобин

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

- IPAQ – International Questionnaire on Physical Activity – Короткий международный опросник для определения физической активности
- KDIGO – Kidney Disease - Improve Global Outcome – Рекомендации по улучшению глобальных исходов при болезни почек
- KEEP – Mortality in the Kidney Early Evaluation Program
- M/L ratio – Отношение моноцитов к лимфоцитам
- M/Triglycerid ratio – Отношение моноцитов к триглицеридам
- MMAS-4 – 4-item Morisky Medication Adherence Scale – Опросник Мориски – Грина
- MMAS-8 – 8-item Morisky Medication Adherence Scale – Опросник Мориски – Грина
- MDRD – Формула расчета СКФ (Modification of Diet in Renal Disease)
- MMPI – Minnesota Multiphasic Personality Inventory – Миннесотский многоаспектный личностный опросник
- MMSE – Mini Mental State Examination – Краткая шкала оценки психического статуса
- N/L ratio – Отношение нейтрофилов к лимфоцитам
- NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey
- NKF – National Kidney Foundation – Национальный Почечный Фонд США
- NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида
- PHQ-9 – Patient Health Questionnaire-9 – Опросник оценки здоровья пациента-9
- SF-36 – Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey – Опросник качества жизни
- USRDS – United States Renal Data System – База данных нефрологических больных США
- VEGF – Фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Указ Президента РФ от 7 мая 2018 г. 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» // [Электронный ресурс] URL: <http://www.garant.ru/hotlaw/federal/1195467/>
2. Указ Президента РФ от 6 июня 2019 г. N 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года» // [Электронный ресурс] URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72164534/>
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» // [Электронный ресурс] URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71373446/>
4. Альберт, М. А. Приверженность к лечению и личностные особенности больных с хронической сердечной недостаточностью / М. А. Альберт, Т. З. Биктимиров, А. М. Шутов [и др.] // Ученые записки Ульяновского государственного университета. – 2008. – Т.1, № 13. – С.6–9.
5. Арутюнов, Г. П., Факторы, ассоциированные с уровнем интерлейкинов –18, –8 и –6 у пациентов с гипертонической болезнью высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска / Г. П. Арутюнов, Д. О. Драгунов, А. В. Соколова [и др.] // Кардиология. – 2017. –Т. 57, № S3. – С. 69–75.
6. Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек». – 2019. – 169с.
7. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. / Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – 3786.
8. Бабак, С. Л. Синдром обструктивного апноэ сна в клинической практике терапевта / С. Л. Бабак, М. В. Горбунова // Доктор.Ру. – 2014. – Т. 2, № 90. – С. 63–71.

9. Белялов, Ф. И. Двенадцать тезисов коморбидности / Ф. И. Белялов // Клиническая медицина. – 2009. – № 12. – С. 69–71
10. Белялов, Ф. И. Выбор и классификация лекарственных препаратов при коморбидных заболеваниях / Ф. И. Белялов // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 57–60.
11. Березин, Ф. Б. Методика многостороннего исследования личности (ММИЛ): структура, основы интерпретации, некоторые области применения. / Ф. Б. Березин, М. П. Мирошников, Е.Д. Соколова.– М.: Издательство «БЕРЕЗИН ФЕЛИКС БОРИСОВИЧ», 2011. – 320 с.
12. Бикбов, Б. Т. Раннее выявление хронической болезни почек: маркер преимущества в лечении пациентов, влияние на выживаемость и кардиоваскулярную летальность больных на диализе / Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // Российский медицинский журнал. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 12–17.
13. Дедов, И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 1S1. – С. 1–144.
14. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (Национальные клинические рекомендации). Санкт–Петербург, 2017. – 164 с.
15. Долгова, В. И. Психологическая защита./ В. И. Долгова, О. А. Кондратьева. – М.: Издательство Перо, 2014.– 160 с.
16. Драпкина, О. М. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз – синонимы или разные понятия? / О. М. Драпкина, А. М. Шутов, Е. В. Ефремова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 2.– С. 65–69.
17. Ефремова, Е. В. Коморбидность и приверженность к лечению при хронической сердечной недостаточности : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Ефремова Елена Владимировна. Ульяновск, 2013. – 140 с.

18. Ефремова, Е. В. Проблема коморбидности при хронической сердечной недостаточности / Е. В. Ефремова, А. М. Шутов, Е. О. Бородулина // Ульяновский медико–биологический журнал. – 2015. – №4. – С.46–52.
19. Ефремова, Е. В. Клинические особенности, качество жизни и прогноз больных с хроническим кардиоренальным синдромом / Е. В. Ефремова, А. М. Шутов // Нефрология. – 2015. – Т.19, №2. – С.63–67.
20. Ефремова, Е. В. Фактор, индуцируемый гипоксией–1 (HIF–1), как биомаркер острого повреждения почек у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Е. В. Ефремова, А. М. Шутов, Е. Р. Макеева [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т.59, № 2S. – С. 25–30.
21. Ефремова, Е. В. Биомаркеры миокардиальной и почечной дисфункции при хронической сердечной недостаточности / Е. В. Ефремова, А. М. Шутов, А. С. Подусов [и др.] // Нефрология и диализ. – 2020. – Т.22, №2. – С.181–188.
22. Ефремова, Е. В. Информированность о модификации образа жизни и социальное функционирование пожилых пациентов с хроническим кардиоренальным синдромом / Е. В. Ефремова, А. М. Шутов, А. С. Подусов // Нефрология и диализ. – 2020. – Т.22, № 4. – С. 561–562.
23. Ефремова, Е. В. Прогностическое значение эндогенного эритропоэтина при хронической сердечной недостаточности / Е. В. Ефремова, А. М. Шутов, А. С. Подусов // Нефрология и диализ. – 2021. – Т.23, №1. – С.90–97.
24. Ефремова, Е. В. Современная концепция – почечный континуум (острое повреждение почек, острая болезнь почек, хроническая болезнь почек) / А. М. Шутов, Е. В., Ефремова, М. В. Мензоров [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Т.11, №2 (58). – С.94–97.
25. Ефремова, Е. В. Синдром обструктивного апноэ сна у больных пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек / Е. В.

- Ефремова, А. М. Шутов, В. А. Серов // Терапия. – 2021. – Т.7, №3 (45). – С.36–42.
26. Зайцев, В. П. Вариант теста Мини – мульт. / Психологический журнал. – 1981.– .2. С. 118–123.
27. Земченков, А. Ю. Темпы прогрессирования хронической болезни почек по данным Санкт–петербургского городского регистра ХБП / А. Ю. Земченков, И. Н. Конакова // Нефрология и диализ. – 2015. – Т. 17, № 1.– С.34–51.
28. Кирилочев, О. О. Оценка риска осложнений лекарственной терапии геронтологических пациентов с психическими заболеваниями / О. О. Кирилочев, В. С. Тарханов // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 3. – [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29810>.
29. Кобалава, Ж. Д. Кардиоренальные взаимоотношения: современные представления / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевалде, М. А. Ефремовцева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 4–11.
30. Кобалава, Ж. Д. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертонией в зависимости от наличия сахарного диабета: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевалде, Н. Х. Багманова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23. № 2. – С. 91–101.
31. Кожевникова, М. В. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее / М. В. Кожевникова, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 5. – С.4–16.
32. Конради, А. О. Смысл расчетных показателей, основанных на соотношениях, в кардиологии / А. О. Конради, А. Л. Маслянский, Е. П. Колесова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 10. – 3929.

33. Концевая, А. В. Качество жизни российской популяции по данным исследования ЭССЕ–РФ / А. В. Концевая, С. А. Шальнова, Ю. А. Баланова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 5. – С.84–90.
34. Кулакова, Е. Н. Определение и критерии острой болезни почек систематическое обзорное исследование литературы / Е. Н. Кулакова, Т. Л. Настаушева, И. В. Кондратьева // Нефрология и диализ. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 71–83.
35. Курочкина, О. Н. Особенности хронической болезни почек у пожилых пациентов / О. Н. Курочкина // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33, № 1. – С. 113–120.
36. Кутырина, И. М. Диагностика и лечение артериальной гипертензии при хронической болезни почек / И. М. Кутырина, М. Ю. Швецов, В.В. Фомин // Клиническая Нефрология. – 2015. – № 4 – 74с.
37. Левина, А. А. Регуляция гомеостаза кислорода. Фактор, индуцируемый гипоксией (HIF) и его назначение в гомеостазе кислорода / А.А. Левина А. Б. Макешова, Ю. И. Мамукова [и др.] // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 4. – С. 92–97.
38. Леонтьева, Е. В. Исследование уровня эритропоэтина и индуцированного гипоксией фактора 1–альфа в крови у детей и подростков с анемией на стадии С1–5 хронической болезни почек / Е. В. Леонтьева, Н. Д. Савенкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 1. – С. 77–85.
39. Лукина, Ю. В. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению – преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике / Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко, С. Ю. Марцевич [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 3. – 2562.
40. Макеева, Е. Р. Хроническая болезнь почек влияет на прогноз и стоимость госпитального лечения больных с хронической сердечной

- недостаточностью / Е. Р. Макеева, А. М. Шутов, В. А. Серов [и др.] // Ульяновский медико–биологический журнал. – 2011. – № 3. – С. 24–28.
41. Мареев, В. Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2013. – Т. 14, №7 (81). – С. 379–472.
42. Мареев, В. Ю. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, И. В. Фомин // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2017. – Т.18, № 1. – С. 3–40.
43. Мензоров, М. В. Острое повреждение почек у больных с острым коронарным синдромом : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.05 / Мензоров Максим Витальевич, Самара, 2018. – 384 с.
44. Муркамилов, И. Т. Почечная дисфункция и показатели артериальной жесткости у лиц пожилого и старческого возраста / И. Т. Муркамилов, И. С. Сабиров, К. А. Айтбаев [и др.] // Успехи геронтологии. – 2018. – Т. 31, № 4. – С. 549–55.
45. Мухин, Н. А. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно–сосудистой системы и почек. Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава [и др.] // Терапевтический архив. – 2004. – № 6. – С. 39–46.
46. Мухин, Н. А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза / Терапевтический архив. – 2007. – 6. С. 5–10.
47. Мясищев, В. Н. Психология отношений / М.: МПСИ, 2004. – 400с.
48. Николаев, Н. А. Управление лечением на основе приверженности / Н. А. Николаев, А. И. Мартынов, Ю. П. Скирденко [и др.] // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22. № 5. – С. 9–18.
49. Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров. Клинические рекомендации. Старческая астения. –

2018. – [Электронный ресурс]. URL: http://rgnkc.ru/images/pdf_documets/Asteniya_final_2018.pdf
50. Оганов, Р. Г. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС / Р. Г. Оганов, Л. И. Ольбинская., А. Б. Смулевич [и др.] // Кардиология. 2004;44(1):48.
51. Оганов, Р. Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению / Р. Г. Оганов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 1. С. 4–7.
52. Оганов, Р. Г. Коморбидная патология в клинической практике. клинические рекомендации / Р. Г. Оганов, И.Н. Денисов, В.И. Симаненков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 1, № 6. – С.5–56.
53. Оганов, Р. Г. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. / Р. Г. Оганов, В. И. Симаненков, И. Г. Бакулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 5–66.
54. Остроумова, О. Д. Артериальная гипертензия у пациентов пожилого и старческого возраста в свете новых Европейских рекомендаций 2018 года / О. Д. Остроумова, А. И. Кочетков, М. С. Черняева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 5. – С. 774–84.
55. Патент № RU 2706975 С1 Российская Федерация, А61В 5/00. Измерение для диагностических целей; опознание личности: № 2018132321 : заявл. 10.09.2018 : опубл. 21.11.2019 / Ефремова Е. В., Шутов А. М., Сакаева Э. Р. ; заявитель УлГУ. – 5 с. : ил. – Текст : непосредственный.
56. Патент № RU 2723748 С1 Российская Федерация, А61В 5/00. Измерение для диагностических целей; опознание личности: № 2019103179 : заявл. 05.02.2019 : опубл. 17.06.2020 / Ефремова Е. В., Шутов А. М., Самойленко А. А. ; заявитель УлГУ. – 5 с. : ил. – Текст : непосредственный.
57. Петровский, О. В Москве в День почки пройдет «Нефромарафон 2018» / Московская медицина. – 2018. – Т. 1, № 23. – С. 30–31.

58. Петрик, Е. А. Особенности полиморбидности у соматических больных : автореф. дис. ...канд. мед наук: 14.00.05 / Петрик Елена Александровна. – М., 2011. – 25 С.
59. Пилевина, Ю. В., Петрова Н. Н. Психические расстройства и комплаенс больных с хронической сердечной недостаточностью / Ю. В. Пилевина, Н. Н. Петрова // Психические расстройства в клинической практике (под редакцией Смулевича А.Б.). – 2012. – 3. С. 26–30.
60. Погосова, Н. В. Русскоязычная версия опросников PHQ–2 и 9: чувствительность и специфичность при выявлении депрессии у пациентов общей медицинской амбулаторной практике / Н. В. Погосова, Т. В. Довженко, А. Г. Бабин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т 13, № 3. – С. 18–24.
61. Полищук, Ю. И., Синдром старческой астении в геронтологии и гериатрии с точки зрения геронтопсихиатрии / Ю. И. Полищук, З. В. Летникова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2018. – Т. 28, № 4. – С. 71–74.
62. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома второй пересмотр / Практическая медицина.– 2010. –Т. 5, № 44. –С. 81–101.
63. Рекомендации Российского общества сомнологов (РОС) «Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых». – 2018. – 16с.
64. Российский статистический ежегодник. 2020: Стат.сб./Росстат. – Р76 М., 2020 – 700 с. ISBN 978-5-89476-497-9.
65. Руденко, Т. Е. Натрийуретические пептиды: диагностическое и прогностическое значения при хронической болезни почек / Т.Е. Руденко, Кутырина И.М., Васильева М.П. // Клиническая нефрология. – 2013. – № 2. – С. 5–10.
66. Серов, В. А. Кардиоренальные взаимоотношения при хронической сердечной недостаточности / В. А. Серов, А. М. Шутов // Ульяновский государственный университет. – 2011. – 199 с. – ISBN 978–5–88866–417–9.

67. Смирнов, А. В. Кардио–ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии / А.В. Смирнов, В. А. Добронравов И. Г. Каюков // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 3. – С. 7–15.
68. Смирнов, А. В. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, И. Г. Каюков [и др.] // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 7–17.
69. Смирнов, А. В. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А. В. Смирнов, Е. М. Шилов, В. А. Добронравов [и др.] // Нефрология. – 2012. – 16 (1). – С. 89–115.
70. Собчик, Л. Н. Диагностика межличностных отношений: модифицированный вариант интерперсональной диагностики Т.Лири : методическое руководство / Л. Н. Собчик. – Москва : МКЦ ГУ по труду и социальным вопросам Мосгорисполкома, 1990. – 48 с.
71. Соколова, А. В. Прогностическое значение саркопении у пациентов с ХБП / А. В. Соколова, Д.О. Драгунов, Г. П. Арутюнов [и др.] // Клиническая нефрология. – 2019. – № 1. – С. 48–55.
72. Строкова, Е. В. Влияние внутренней картины болезни, копинг–стратегий и самоотношения пациенток, перенесших инфаркт миокарда, на регулярность и приверженность к длительной терапии ишемической болезни сердца // Е. В. Строкова, Е. А. Наумова, Ю. Г. Шварц // Современные исследования социальных проблем. – 2012. – Т. 1, № 9. – [Электронный ресурс]. URL: <http://sisp.nkras.ru/issues/2012/1/stroкова.pdf>.
73. Сычев, Д. А. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога // Д. А. Сычев, В. А. Отделенов, Н. М. Краснова [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 12. – С. 94–102.
74. Тареев, Е. М. Нефриты / Е. М. Тареев. – Государственное издательство медицинской литературы, 1958. – 668 с.
75. Ташлыков, В. А. Психология лечебного процесса / В. А. Ташлыков. – Л., 1984. – 232 с.

76. Ткачева, О. Н. Лечение артериальной гипертонии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. Согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Геронтологического общества при Российской академии наук, Российского медицинского общества по артериальной гипертонии / О. Н. Ткачева, Н. К. Рунихина, Ю. В. Котовская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 8–21.
77. Ткачева, О. Н. Клинические рекомендации «Старческая астения». / О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, Н. К. Рунихина [и др.] // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 1. – С. 11–46.
78. Томилина, Н. А. Распространенность и структура хронической болезни почек в г. Москве по данным Московского городского регистра / Н.А. Томилина, Б. Т. Бикбов // Нефрология и диализ. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 361–363.
79. Тухтарова, И. В. Соматопсихология: Учебнометодическое пособие по курсу «Соматопсихология» / И.В. Тухтарова, Биктимиров Т.З. – Ульяновск: УлГУ, 2005. – 131с.
80. Фомин, В. В. Хроническая болезнь почек у пожилых: особенности диагностики и ведения / В. В. Фомин, Ю. С. Милованов, Л. Ю. Милованова [и др.] // Клиническая нефрология. – 2014. – № 3. – С. 4–8. doi: 10.34922/AE.2020.33.1.015
81. Хофер, М. Цветовая дуплексная сонография. Практическое руководство. Мед. лит., М., 2007;553.
82. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С.4083.
83. Чукаева, И. Н. Приверженность к лечению пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью / И. Н. Чукаева, В. Н. Ларина, Д. Г. Карпенко [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 10. – С. 65–72.

84. Чумакова, Г. А. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы / Г.А. Чумакова, Н. Г. Веселовская, О. В. Гриценко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 107, № 3. – С. 63–71.
85. Чумакова, С. П. Содержание гипоксия–индуцируемых факторов и медиаторов иммуносупрессии в крови при заболеваниях, ассоциированных с гипоксией / С. П. Чумакова, О. И. Уразова, М. В. Винс [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – 19 (3). – С. 105–112.
86. Шальнова, С. А. Антропометрические индексы и их связь с ишемической болезнью сердца / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Г. А. Муромцева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 11–16.
87. Шальнова, С. А., Интегральная оценка приверженности здоровому образу жизни как способ мониторинга эффективности профилактических мер / С. А. Шальнова, Ю. А. Баланова, А. Д. Деев [и др.] // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, № 4. – С. 65–72.
88. Шахматов, Н. Ф. Психическое старение / Н. Ф. Шахматов. – М.: Медицина, 1996. – 304 с.
89. Шилов, Е. М. Нефрологическая служба Российской Федерации в 2019–2020 г.: отчет Президиума профильной комиссии по нефрологии Экспертного Совета Минздрава России / Е. М. Шилов, О. Н. Котенко, М. М. Шилова [и др.] // Клиническая нефрология. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 5–35.
90. Шутов, А. М. Современная концепция – почечный континуум (острое повреждение почек, острая болезнь почек, хроническая болезнь почек) / А. М. Шутов, Е. В. Ефремова, М. В. Мензоров [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Т. 11, № 2 (58). – С.94–97.
91. Adler, S. Impaired regulation of renal oxygen consumption in spontaneously hypertensive rats / S. Adler, H. Huang // JASN. – 2002. – Vol. 13, № 7. – P. 1788–1794.

92. Airy, M. Cause-Specific Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation // M. Airy, J. D. Schold, S. E. Jolly [et al.] // *Am J Nephrol.* – 2018. – Vol. Vol.48, № 1. – P. 36–45.
93. Akizawa, T. Long-term efficacy and safety of molidustat for anemia in chronic kidney disease: DIALOGUE extension studies / T. Akizawa, I.C. Macdougall, J. S. Bernset [et al.] // *Am J Nephro.* – 2019. – Vol. 49, № 4. – P. 271–280.
94. Alidzhanova, Kh. G. Prognostic value of chronic kidney disease in patients with acute coronary syndrome / Kh. G. Alidzhanova, O. N. Rzhetskaya, M. A. Sagirov [et al.] // *NV Sklifosofskiy Journal of Emergency Medical Care.* – 2017. – Vol. 6, № 2. – P. 132–9.
95. Allison, S. J. Chronic kidney disease: The effect of age on CKD outcomes / S. J. Allison // *Nat Rev Nephrol.* – 2013. – Vol. 9, № 1. – P.3.
96. Altiparmak, S. Drug-using behaviors of the elderly living in nursing homes and community-dwellings in Manisa, Turkey // S. Altiparmak, O. Altiparmak // *Arch Gerontol Geriatr.* – 2012. – Vol. 54 № 2. – P. e242–8.
97. Amblàs-Novellas, J. Frailty, severity, progression and shared decision-making: A pragmatic framework for the challenge of clinical complexity at the end of life // Amblàs-Novellas, J. Espauella, L. Rexach [et al.] // *Eur Geriatr Med.* – 2015. – № 6. – P. 189–94.
98. Appelhoff, R. Y. Differential function of the prolyl hydroxylases PHD 1, PHD 2 and PHD 3 in the regulation of hypoxia-inducible factor / R. Y. Appelhoff, Y. M. Tian, R. R. Raval [et al.] // *J Biol Chem.* – 2004. – Vol. 279, № 37. – P. 38458–65.
99. Artunc, F. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease / Artunc F., Risler T. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2007. – Vol. 22, № 10. – P. 2900–8.
100. Babitt, J. L. Mechanisms of anemia in CKD / J. L. Babitt, H. Y. Lin // *J Am Soc Nephrol.* – 2012. – Vol. 23 (10). – P. 1631–4.

101. Bahat, G. Sarcopenia and the cardiometabolic syndrome: a narrative review // G. Bahat, B. Ilhan // *Eur Geriatr Med.* – 2016. – № 6. – P. 220–23.
102. Bansal, N. Development and validation of a model to predict 5-year risk of death without ESRD among older adults with CKD / N. Bansal, R. Katz, I.H. De Boer [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2015. – Vol. 10, № 3: – P. 363–71.
103. Bao, L. Methylation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α by G9a/GLP inhibits HIF-1 transcriptional activity and cell migration / L. Bao, Y. Chen, H-T. Lai [et al.] // *Nucleic Acids Research.* – 2018. – Vol. 46, № 13. – P. 6576–91.
104. Berger, J. R. End-stage kidney disease in the elderly: Approach to dialysis initiation, choosing modality, and predicting outcomes / J. R. Berger, V. Jaikaransingh, S. Hedayati // *Adv Chronic Kidney Dis.* – 2016. – Vol. 23, № 1. – P. 36–43.
105. Bevc, S. Simple cystatin C formula compared to sophisticated CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formulas for estimation of glomerular filtration rate in the elderly / S. Bevc, R. Hojs, R. Ekart [et al.] // *Ther Apher Dial.* – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. 261–8.
106. Brandon, N. «Flexo-dyspnea»: a novel clinical observation in the heart failure syndrome / N. Brandon, M. R. Mehra // *J Heart Lung Transplant.* – 2013. – Vol. 32, № 8. – P. 844–5.
107. Braunwald, E. Biomarkers in Heart Failure / E. Braunwald // *New England Journal of Medicine.* – 2008. – Vol. 358, № 20. – P. 2148–59.
108. Bright, R. Monocyte-to-lymphocyte ratio, an independent risk factor of survival in hemodialysis patients: results from the international mondo consortium / R. Bright, X. Ye, K. Woollard [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2020. – Vol. 35, № Suppl. 3 – P. iii66.
109. Bucaloiu, I. D. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury / I. D. Bucaloiu, H. L. Kirchner, E. R. Norfolk [et al.] // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 81, № 5. – P. 477–85.

110. Burkhardt, H. Bedside estimation of the glomerular filtration rate in hospitalized elderly patients / H. Burkhardt, T. Hahn, N. Gretz [et al.] // *Nephron Clin Pract.* – 2005. – Vol. 101, № 1. – P. 1–8.
111. Burnier, M. Drug Adherence in Hypertension / M. Burnier // *Pharmacol Res.* – 2017. – Vol. 125. – P. 142–149.
112. Caglar, K. Inflammatory signals associated with hemodialysis. // K. Caglar, Y. Peng, L.B. Pupim [et al.] // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62, № 4. – P. 1408–16.
113. Carter, S. A. Identifying outcomes important to patients with glomerular disease and their caregivers / S. A. Carter, T. Gutman, C. Logeman [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2020. – Vol. 15, № 5. – P. 673–684.
114. Cederholm, T. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community / T. Cederholm, G. L. Jensen, M. I. T. D. Correia [et al.] // *Clinical Nutrition.* – 2019. – Vol. 38, № 1. – P. 1–9.
115. Chade, A. R. Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for the Kidney: Are We There Yet? / A. R. Chade // *JASN.* – 2016. – Vol. 27, № 1. – P. 1–3.
116. Chang, A. CKD progression: a risky business / A. Chang, H. Kramer // *Nephrol Dial Transplant.* – 2012. – Vol. 27, № 7. – P. 2607–9.
117. Chang, Y–T. DNA methyltransferase inhibition restores erythropoietin production in fibrotic murine kidneys / Y–T. Chang, C–C. Yang, S–Y. Pan // *J Clin Invest.* – 2016. – Vol. 126, № 2. – P. 721–731.
118. Charlson, M. E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales // *J Chronic Dis.* – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373–83.
119. Chen, C. Y. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with risk of chronic kidney disease: a nationwide case–cohort study / C. Y. Chen, K. M. Liao // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 25855.
120. Chen, C. Y. Can Pain Management be Safely Optimized in Older Adults? / C. Y. Chen, B. Verdoorn // *Mayo Clin Proc.* – 2020. – Vol. 95, № 3. – P. 445–448.

121. Cockcroft, D. W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D. W. Cockcroft, M. H. Gault // *Nephron*. – 1976. – Vol. 16, № 1. – P. 31–41.
122. Colgan, S. P. Targeting hypoxia in inflammatory bowel disease / S.P. Colgan // *J Investig Med*. – 2016. – Vol. 64, № 2. – P. 364–368.
123. Collard, R. M. Prevalence of frailty in community dwelling older persons: a systematic review / R. M. Collard, H. Boter, R. A. Schoevers [et al.] // *J Am Geriatr Soc*. – 2012. – Vol. 60, № 8. – P. 1487–92.
124. Couchoud, C. G. Development of a risk stratification algorithm to improve patientcentered care and decision making for incident elderly patients with end-stage renal disease / C. G. Couchoud, J. B. Beuscart, J .C. Aldigier [et al.] // *Kidney Int*. – 2015. – Vol. 88, № 5. – P. 1178–86.
125. Cox, L. Underrepresentation of individuals 80 years of age and older in chronic disease clinical practice guidelines / L. Cox, M. Kloseck, R. Crilly [et al.] // *Can Fam Physician*. – 2011. – Vol. 57, № 7. – P. e263–9.
126. Craig, C. L. International Physical Activity Questionnaire: 12–Country Reliability and Validity / C. L. Craig, A. L. Marshall, M. Sjostrom [et al.] // *Med Sci Sports Exerc*. – 2003. – Vol. 35, № 8. – P. 1381–95.
127. Cruz–Jentoft, A. J. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis / A. J. Cruz–Jentoft, G. Bahat, J. Bauer [et al.] // *Age Ageing*. 2019. – Vol. 48, № 1. – P. 16–31.
128. De Boer, I. H. Chronic kidney disease—a challenge for all ages / I. H. De Boer // *JAMA*. – 2012. – Vol. 308, № 22. – P. 2401–2.
129. De Filippi, C. R. N–terminal pro–B–type natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis / C. R. De Filippi, J. C. Fink, C. M. Nass [et al.] // *Am J Kidney Dis*. – 2005. – Vol. 46, № 1. – P. 35–44.
130. De Simone, G. Stroke volume/pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension / De Simone G., Roman M. J., Michael J. [et al.] // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 33. – P. 800–805.

131. Deng, A. Renal protection in chronic kidney disease. – P. hypoxia–inducible factor activation vs. angiotensin II blockade / A. Deng, M. A. Arndt, J. Satriano [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2010. – Vol. 299. – P. F1365–F1373.
132. Deurenberg, P. Body mass index as a measure of body fatness: age– and sex–specific prediction formulas / P. Deurenberg, J. A. Weststrate, J. C. Seidell // *Br J Nutr.* – 1991. – Vol. 65, № 2. – P. 105–14.
133. Doi K., Noiri E., Fujita T. Role of vascular endothelial growth factor in kidney disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010. – Vol. 8(1). – P. 122–8. doi. – P. 10.2174/157016110790226606.
134. Dominic, S.R. Inflammation in Chronic Kidney Disease / S.R. Dominic, R. Pecoits–Filho, P.L. Kimmel // In book: *Chronic Renal Disease.* – 2015. – P. 199–212.
135. Dosse, C. Factors associated to patients' noncompliance with hypertension treatment / C. Dosse, C. B. Cesarino, J. F. Martin [et al.] // *Rev Lat Am Enfermagem.* – 2009. – Vol. 17, № 2. – P. 201–206.
136. Duan, C. Hypoxia–inducible factor 3 biology: complexities and emerging themes / C. Duan // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2016. – Vol. 310, № 4. – P. 260–9.
137. Durlacher–Betzer, K. Interleukin–6 contributes to the increase in fibroblast growth factor 23 expression in acute and chronic kidney disease. / K. Durlacher–Betzer, A. Hassan, R. Levi [et al.] // *Kidney Int.* – 2018. – Vol. 94, № 2. – P. 315–325.
138. Ene, C. D. Interleukin 8 and diabetic nephropathy / C. D. Ene, A. E. Anghel, M. Neagu [et al.] // *HVM Bioflux.* – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 370–374.
139. Ene–Iordache, B. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN–KDDC): a cross–sectional study / B. Ene–Iordache, N. Perico, B. Bikbov [et al.] // *Lancet Glob Health.* – 2016. – Vol. 4, № 5. – P. e307–19.
140. Epstein, M. Aging and the kidney / M. Epstein // *J Am Soc Nephrol.* – 1996. – Vol. 7, № 8. – P. 1106–22.

141. Falodia, J. CKD epidemiology and risk factors / J. Falodia, M. K. Singla // *Clin Queries Nephrol.* – 2012. – Vol. 1. – P. 249–252.
142. Faquin, W. C. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production / W. C. Faquin, T. J. Schneider, M. A. Goldberg // *Blood.* – Vol. 79, № 8. – P. 1987–94.
143. Farrington, K. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR<45 mL/min/1.73 m²): a summary document from the European Renal Best Practice Group / K. Farrington, A. Covic, I. Nistor [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2017. – Vol. 32, № 1. – P. 9–16.
144. Fehr, T. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia / T. Fehr, P. Ammann, D. Garzoni [et al.] // *Kidney International.* – 2004. – Vol. 66, № 3. – P. 1206–11.
145. Fink, H. A. Screening for, monitoring, and treatment of chronic kidney disease stages 1 to 3: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force and for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline / H. A. Fink, A. Ishani, B. C. Taylor [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2012. – Vol. 156, № 8. – P. 570–81.
146. Forbes, A. Chronic kidney disease in adults: assessment and management / A. Forbes, H. Gallagher // *Clin Med (Lond).* – 2020. – Vol. 20, № 2. – P. 128–132.
147. Folstein, M. F. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh // *J. Psychiatr. Res.* – 1975. – Vol. 12. – P.189–198.
148. Fonarow, G. C. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure / G. C. Fonarow, W. G. Stough, W. T. Abraham [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2007. – Vol. 50, № 8. – P. 768–77.
149. Foreman, K. J. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories / K. J. Foreman, N.

Marquez, A. Dolgert [et al.] // – Lancet. – 2018. – Vol. 392, № 10159. – P. 2052–2090.

150. Formanowicz, D. Usefulness of serum interleukin–18 in predicting cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease. Systems and clinical approach. / D. Formanowicz, M. Wanic–Kossowska, E. Pawliczak [et al.] // Sci Rep. – 2015. – Vol. 5. – P. 18332.

151. Fortin, M. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology / M. Fortin, M. Stewart, Marie–Eve Poitras [et al.] // Annals of Family Medicine. – 2012. – Vol. 10, № 2. – P. 142–151.

152. Fraser, S. D. Multimorbidity in people with chronic kidney disease: implications for outcome and treatment / S. D. Fraser, M. W. Taal // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 2016. – Vol. 25, № 6. – P. 465–472.

153. Fried, L. P. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity.: implications for improved targeting and care / L. P. Fried, L. Ferrucci, J. Darer [et al.] // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2004. – Vol. 59, № 3. – P. 255–63.

154. Ganjali, S. Monocyte–to–HDL–cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases / S. Ganjali, A. M. Gotto Jr, M. Ruscica // J Cell Physiol. – 2018. – Vol. 233, № 12. – P. 9237–9246.

155. Gao, K. The predictive role of monocyte–to–lymphocyte ratio in osteoporosis patient / K. Gao, W. Zhu, W. Liu [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2019. – Vol. 98, № 34. – P. e16793.

156. Garg, A. X. Association between renal insufficiency and malnutrition in older adults.: results from the NHANES III / A. X. Garg, P. G. Blake, W. F. Clark [et al.] // Kidney Int. 2001. – Vol. 60, № 5. – P. 1867–1874.

157. Geest S. D. Adherence to Long–Term Therapies.: Evidence for Action / S. D. Geest, E. Sabaté // Eur J Cardiovasc Nurs. – 2003. – Vol. 2, № 4. – P. 323.

158. George, J. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure. Comparison with neurohormonal and inflammatory markers // J. George, S. Patal, D. Wexler [et al.] // Arch Intern Med. – 2005. – Vol. 165, № 11. – P. 1304–9.

159. Girndt, M. Anti-inflammatory interleukin-10 genotype protects dialysis patients from cardiovascular events / M. Girndt, H. Kaul, U. Sester [et al.] // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62, № 3. – P. 949–55.
160. Glassock, R. J. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? / R. J. Glassock, C. Winearls // *Nephrol Dial Transplant.* – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 1117–21.
161. Goicoechea, M. Role of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients / M. Goicoechea, J. Martin, P. de Sequera [et al.] // *Kidney Int.* – 1998. – Vol. 54, № 4. – P. 1337–43.
162. Gottlieb, D. J. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: Review. / D. J. Gottlieb, N. M. Punjabi // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 14. – P. 1389–1400.
163. Gower, R. M. CD11c/CD18 expression is upregulated on blood monocytes during hypertriglyceridemia and enhances adhesion to vascular cell adhesion molecule-1 / R. M. Gower, W. Huaizhu, A.F. Greg [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2011. – Vol. 31, № 1. – P. 160–6.
164. Gupta, J. Association between Albuminuria, Kidney Function, and Inflammatory Biomarker Profile / J. Gupta, N. Mitra, P. A. Kanetsky [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol* 2012. – Vol. 7. – P. 1938–1946.
165. Gurina, N. A. A roadmap of aging in Russia: the prevalence of frailty in community-dwelling older adults in the St. Petersburg district—the «Crystal» study / N. A. Gurina, E. V. Frolova, J. M. Degryse // *J Am Geriatr Soc.* – 2011. – Vol. 59, № 6. – P. 980–8.
166. Haase, V. H. Pathophysiological consequences of HIF activation: HIF as a modulator of fibrosis / V. H. Haase // *Ann N Y Acad Sci.* – 2009. – Vol. 1177. – P. 57–65.
167. Hajjar, V. Does measuring natriuretic peptides have a role in patients with chronic kidney disease? / V. Hajjar, M. J. Schreiber // *Cleveland clinic journal of medicine.* – 2009. – Vol. 76, № 8. – P. 476–8.

168. Halil, M. Cognitive aspects of frailty: mechanisms behind the link between frailty and cognitive impairment / M. Halil, M. Kizilarlanoglu, E. Kuyumcu [et al.] // *J Nutr Health Aging*. – 2015. – Vol. 19, № 3. – P. 276–283.
169. Hallan, S. I. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease / S.I. Hallan, K. Matsushita, Y. Sang [et al.] // *JAMA*. 2012. – Vol. 308, № 22. – P. 2349–60.
170. Hanly, P. J. Sleep apnea and the kidney: is sleep apnea a risk factor for chronic kidney disease? / P. J. Hanly, S. B. Ahmed // *Chest*. – 2014. – Vol. 146, № 4. – P. 1114–1122.
171. Hasegawa, S. Hypoxia-inducible factor stabilizers for treating anemia of chronic kidney disease / Hasegawa S., Tanaka T., Nangaku M. // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. – 2018. – Vol. 27, № 5. – P. 331–338.
172. Hefner, G. Application of the GerontoNet ADR Risk Score in a Psychiatric Setting Application of the GerontoNet ADR Risk Score in a Psychiatric Setting / G. Hefner, M. Hahn, S. C. Roll [et al.] // *International Journal of Clinical Medicine Research*. – 2018. – Vol. 5, № 1. – P. 7–14.
173. Heiwe, S. Exercise training in adults with CKD: a systematic review and meta-analysis. S. Heiwe, S. H. Jacobson / *Am J Kidney Dis* // 2014. – Vol. 64, № 3. – P. 383–93.
174. Hemmelgarn, B. R. Relation between kidney function, proteinuria and adverse outcomes / B. R. Hemmelgarn, B. J. Manns, A. Lloyd [et al.] // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303, № 5. – P. 423–9.
175. He'naut, L. Targeting local vascular and systemic consequences of inflammation on vascular and cardiac valve calcification / L. He'naut, M. D. Sanchez-Nino, G. Aldamiz-Echevarri'a Castillo [et al.] // *Expert Opin Ther Targets*. – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 89–105.
176. Heras, M. Outcome implications of chronic kidney disease .in the elderly Nephrology Department. General Hospital of Segovia, Spain / M. Heras, M. J. Fernández-Reyes, R. Sánchez // *Nefrologia*. – 2010. – Vol. 30, № 2. – P. 151–7.

177. Heras, M. Natural progression of renal function in the elderly: analysis of poor prognosis factors associated with chronic kidney disease / M. Heras, P. García-Cosmes, M. J. Fernández-Reyes [et al.] // *Nefrologia*. – 2013. – Vol. 33, № 4. – P. 462–9.
178. Heywood, J. T. Influence of renal function on the use of guideline-recommended therapies for patients with heart failure. J. T. Heywood, G. C. Fonarow, C. W. Yancy / *Am J Cardiol*. // 2010. – Vol. 105, № 8. – P. 1140–6.
179. Hill, N. R. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis / N. R. Hill, S. T. Fatoba, J. L. Oke [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 7. – P. e0158765.
180. Hillege, H. L. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure / H. L. Hillege, D. Nitsch, M. A. Pfeffer [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, № 5. – P. 671–8.
181. Hirakawa, Y. Front Physiol. Renal Hypoxia in CKD. Pathophysiology and Detecting Methods / Y. Hirakawa, T. Tanaka, M. Nangaku // *Front Physiol*. – 2017. – Vol. 8. – P. 99.
182. Holdstock, L. Four-Week Studies of Oral Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitor GSK1278863 for Treatment of Anemia / L. Holdstock, A. M. Meadowcroft, R. Maier [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. – 2016. – Vol. 27, № 4. – P. 1234–44.
183. Huber, S. A. Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice / S. A. Huber, P. Sakkinen, D. Conze [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 1999. – Vol. 19, № 10. – P. 2364–7.
184. Humphreys, B. D. Mechanisms of renal fibrosis / B. D. Humphreys // *Annu Rev Physiol*. – 2018. – Vol. 80. – P. 309–326.
185. Ibrahim, N. The strengths based approach as a service delivery model for severe mental illness: a meta-analysis of clinical trials // N. Ibrahim, M. Michail, P. Callaghan // *BMC Psychiatry*. – 2014. – Vol. 14. – P. 243.

186. Inker, L. A. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C / L. A. Inker, C. H. Schmid, H. Tighiouart [et al.] // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 367, № 1. – P. 20–9.
187. International Society of Nephrology. 2019 United Nations High Level Meeting on UHC: Moving Together to Build Kidney Health worldwide. // [Электронный ресурс] URL: http://www.theisn.org/images/Advocacy_4_pager_2019_Final_WEB_pagebypage.pdf
188. Iseki, K. Factors influencing the development of end-stage renal disease / K. Iseki // *Clin Exp Nephrol.* – 2005. – Vol. 9, № 1. – P. 5–14.
189. James, M. T. Incidence and Prognosis of Acute Kidney Diseases and Disorders Using an Integrated Approach to Laboratory Measurements in a Universal Health Care System / M. T. James, A. S. Levey, M. Tonelli [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2019. – Vol. 2, № 4. – P. e191795.
190. Jassal, S. V. Loss of independence in patients starting dialysis at 80 years of age or older / S. V. Jassal, E. Chiu, M. Hladunewich // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 361, № 16. – P. 1612–3.
191. Jennifer, S. L. Cystatin C to predict renal disease and cardiovascular risk / S. L. Jennifer, B. M. Patrick // *Nephrol Dial Transplant.* – 2021. – Vol. 36, № 1. – P. 39–41
192. Jha, V. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives / V. Jha, G. Garcia–Garcia, K. Iseki [et al.] // *Lancet.* – 2013. – Vol. 382, № 9888. – P. 260–72.
193. Johansen, K. L. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States // K. L. Johansen, G. M. Chertow, R. N. Foley [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2021. – Vol. 77, № 4 (suppl 1). – P. A7–A8.
194. Johns, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale / Johns M. W. // *Sleep.* – 1991. – Vol. 14, № 6. – P. 540–5.

195. Kahn, H. S. The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison / H. S. Kahn // *BMC. Cardiovascular Disorders*. – 2005. – Vol. 5. – P. 26.
196. Kalantar-Zadeh, K. Nutritional management of chronic kidney disease / K. Kalantar-Zadeh, D. Fouque // *N Engl J Med*. – 2017. – Vol. 377, № 1. – P. 1765–1776.
197. Kalantar-Zadeh, K. Strategies to prevent kidney disease and its progression / K. Kalantar-Zadeh, P. K. Li // *Nat Rev Nephrol*. – 2020. – Vol. 16, № 3. – P. 129–130.
198. Kalantar-Zadeh, K. Ensuring choice for people with kidney failure – dialysis, supportive care, and hope / K. Kalantar-Zadeh, A. Wightman, S. Liao // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 383, № 2. – P. 99.
199. Kalantar-Zadeh, K. World Kidney Day 2021: Living Well With Kidney Disease by Patient and Care Partner Empowerment – Kidney Health for Everyone Everywhere / K. Kalantar-Zadeh, P. K-T. Li, E. Tantisattamo [et al.] // *Am J Kidney Dis*. – 2021. – Vol. 77, № 4. – P. 474–477.
200. Karadeniz, M. Association of interleukin-6 –174 G>C promoter polymorphism with increased risk of type 2 diabetes mellitus patients with diabetic nephropathy in Turkey / Karadeniz M., Erdogan M., Berdeli A. [et al.] // *Genet Test Mol Biomarkers*. – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. 62–5.
201. Kazancioğlu, R. Risk factors for chronic kidney disease: an update / R. Kazancioğlu // *Kidney Int Suppl* (2011). – 2013. – Vol. 3, № 4. – P. 368–371.
202. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease / *Kidney Int Suppl*. – 2012. – Vol. 2, № 4 – P. 279–335
203. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group Kidney International / *Kidney Int Suppl*. – 2021. – Vol. 99, № 3 – P. 1–87.

204. Kimmel, M. Influence of thyroid function on different kidney function tests / M. Kimmel, N. Braun, M. D. Alscher // *Kidney Blood Press Res.* – 2012. – Vol. 35, № 1. – P. 9–17.
205. Kimura, K. Stable expression of HIF-1 α in tubular epithelial cells promotes interstitial fibrosis / K. Kimura, M. Iwano, D. F. Higgins [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2008. – Vol. 295, № 4. – P. 1023–9.
206. Khunti, N. Adherence to type 2 diabetes management / N. Khunti, N. Khunti, K. Khunti // *Br J Diabetes.* – 2019. – Vol.19, №2. – P. 99–104.
207. Knuuti, J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / Knuuti J, Wijns W, Saraste A, [et al.] // *European Heart Journal.* – 2020. – Vol. 41, № 3. – P. 407–77.
208. Koncicki, H. M. Decision making in elderly patients with advanced kidney disease / H. M. Koncicki, M. A. Swidler // *Clin Geriatr Med.* – 2013. – Vol. 29, № 3. – P. 641–55.
209. Koppe, L. The role for protein restriction in addition to renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in the management of CKD / L. Koppe, D. Fouque // *Am J Kidney Dis.* – 2019. – Vol. 73, № 2. – P. 248–257.
210. Korner, A. Increased renal metabolism in diabetes. Mechanism and functional implications / A. Korner, A. C. Eklof, G. Celsi [et al.] // *Diabetes.* – 1994. – Vol. 43, № 5. – P. 629–33.
211. Kovesdy, C. P. Obesity and Kidney Disease: Hidden Consequences of the Epidemic. C. P. Kovesdy, S. L. Furth, C. Zoccali [et al.] *J Ren Nutr.* – 2017. – Vol. 27, № 2. – P. 75–77.
212. Kutuby, F. Anemia of chronic kidney disease / F. Kutuby, S. Wang, C. Desai [et al.] // *Dis Mon.* – 2015. – Vol. 61, № 10. – P. 421–4.
213. Kramer, F. Redefining the role of biomarkers in heart failure trials: expert consensus document / F. Kramer, H.N. Sabbah, J.J. Januzzi [et al.] // *Heart Failure Reviews.* – 2017. – Vol. 22, № 3. – P. 263–77.
214. Lacson, E. Jr. A comparison of SF-36 and SF-12 composite scores and subsequent hospitalization and mortality risks in long-term dialysis patients / E. Jr.

Lacson, J. Xu, S. F. Lin [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2010. – Vol. 5, № 2. – P. 252–60.

215. Lalić, J. Medication adherence in outpatients with arterial hypertension / J. Lalić, R. Radovanović, B. Mitić [et al.] // Acta Facultatis Medicae Naissensis. – 2013. – Vol. 30, № 4. – P. 209–218.

216. Lang, R. M. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 1–39.

217. Lau, Y. C. Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients With Chronic Kidney Disease / Y. C. Lau, M. Proietti, E. Guiducci [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2016 – Vol. 68, № 13. –P. 1452–1464.

218. Lee, C. T. Biomarkers associated with vascular and valvular calcification in chronic hemodialysis patients / C. T. Lee, S. Chua, C. Y. Hsu [et al.] // Dis Markers. – 2013. – Vol. 34, № 4. – P. 229–35.

219. Lee, W-C. The Number of Comorbidities Predicts Renal Outcomes in Patients with Stage 3–5 Chronic Kidney Disease / W–C. Lee, Y–T. Lee, L–C. Li [et al.] //J Clin Med. – 2018. – Vol. 7, № 12. – P. 493.

220. Lemos, C. C. Chronic renal failure in male and female rats / C. C. Lemos, C. A. Mandarim–de–Lacerda, D. Dorigo [et al.] // J Nephrol. – 2005. – Vol. 18, № 4. – P. 368–73

221. Levey, A. S. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A. S. Levey, J. P. Bosch, J. B. Lewis [et al.] // Ann Intern Med. – 1999. – Vol. 130, № 6. – P. 461–70.

222. Levey, A. S. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention / A. S. Levey, A. C.

Schoolwerth, N. R. Burrows [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2009. – Vol. 53, № 3. – P. 522–35.

223. Levey, A. S. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review / A. S. Levey, C. Becker, L. A. Inker // *JAMA.* – 2015. – Vol. 313, № 8. – P. 837–846.

224. Levey, A. S. Nomenclature for kidney function and disease: executive summary and glossary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes consensus conference / A. S. Levey, K–U. Eckardt, N. M. Dorman [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2020. – Vol. 35, № 7. – P. 1077–1084.

225. Li, P. K. World Kidney Day Steering Committee Kidney health for everyone everywhere—from prevention to detection and equitable access to care / P. K. Li, G. Garcia–Garcia, S. F. Lui [et al.] // *Kidney Med.* – 2020. – Vol. 2, № 1. – P. 5–11.

226. Lin, N. Hypoxia–inducible factors: key regulators of myeloid cells during inflammation / N. Lin, M. C. Simon // *J. Clin. Invest.* – 2016. – Vol. 126, № 10. – P. 3661–3671.

227. Lin, C. H. Obstructive sleep apnea and chronic kidney disease / C. H. Lin, E. Perger, O. D. Lyons // *Curr Opin Pulm Med.* – 2018. – Vol. 24, № 6. – P. 549–554.

228. Lindenmeyer, M. T. Interstitial vascular rarefaction and reduced VEGF–A expression in human diabetic nephropathy / M. T. Lindenmeyer, M. Kretzler, A. Boucherot [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2007. – Vol. 18, № 6. – P. 1765–76.

229. Locatelli, F., Chronic kidney disease in the elderly: is it really a premise for overwhelming renal failure? / F. Locatelli, P. Pozzoni // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69(12). – P. 2118–20.

230. Lubas, A. Renal Perfusion Index Reflects Cardiac Systolic Function in Chronic Cardio–Renal Syndrome / A. Lubas, R. Ryczek, G. Kade [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2015. – Vol. 21. – P. 1089–1096.

231. Luczak, M. Label–free quantitative proteomics reveals differences in molecular mechanism of atherosclerosis related and non–related to chronic kidney

- disease / Luczak M., Suszynska-Zajczyk J., Marczak L. [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 17, № 5. – P. 631.
232. Madero, M. Cognitive function in chronic kidney disease / M. Madero, A. Gul, M. Sarnak J. // *Semin Dial.* – 2008. – Vol. 21, № 1. – P. 29–37.
233. Majunath, G. Level of kidney function as risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community / G. Majunath, H. Tighionart, H. Ibrahim [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 47–55.
234. Mancia, G. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Mancia, G., Fagard R., Narkiewicz K. [et al.] // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34, № 28. – P. 2159–219.
235. Marks, A. Translating chronic kidney disease epidemiology into patient care – the individual/public health risk paradox / A. Marks, C. Black, N. Fluck [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2012. – Vol. 27, № 3. – P. 65–72.
236. Marrone, O. Chronic kidney disease in European patients with obstructive sleep apnea: the ESADA cohort study / O. Marrone, S. Battaglia, P. Steiropoulos [et al.] // *J Sleep Res.* – 2016. – Vol. 25, № 6. – P. 739–745.
237. Maxwell, P. H. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond / P. H. Maxwell, K. Eckardt // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2016. – Vol. 12. – P. 157–168.
238. McClellan, W. M. Risk factors for progressive chronic kidney disease / W. M. McClellan, W. D. Flanders // *J Am Soc Nephrol.* – 2003. – Vol. 14, № 7 (Suppl 2). – P. S65–70.
239. McCullough, P. A. Cardiovascular toxicity of epoetin-alfa in patients with chronic kidney disease / P. A. McCullough, Barnhart H. X., Inrig J. K. [et al.] *Am J Nephrol.* 2013. – Vol. 37(6). – P. 549–58. doi. – P. 10.1159/000351175.
240. McCullough, P. A. Anemia of cardiorenal syndrome / P. A. McCullough // *Kidney Int Suppl.* – 2021. Vol. 11, № 1. – P. 35–45.

241. McMahon, G. M., Prolyl-hydroxylase inhibitors for the treatment of anemia in chronic kidney disease / G. M. McMahon, A. K. Singh // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019. – Vol. 28, № 6. – P. 600–606.
242. Medicare Chronic Conditions Dashboard(s) / A federal government website managed and paid for by the U.S. Centers for Medicare & Medicaid Services. County Level Multiple Chronic Conditions (MCC) 2007–2018 // [Электронный ресурс] URL: <http://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/Chronic-Conditions/index.html>
243. Mehta, R. L. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology / R. L. Mehta, J. Cerdá, E. A., Burdmann [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385, № 9987. – P. 2616–2643.
244. Montalescot, G. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, W. Sechtem, S. Achenbach [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34, № 38. – P. 2949–3003.
245. Morisky, D. E. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence / D. E. Morisky, L. W. Green, D. M. Levine // *Med Care*. – 1986. – Vol. 24. – P. 67–73.
246. Morisky, D. E. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting / D. E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2008. – Vol. 10, № 5. – P. 348–54.
247. Morley, J. E. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus / J. E. Morley, A. M. Abbatecola, J. M. Argiles [et al.] // *J Am Med Dir Assoc*. – 2011. – Vol. 12, № 6. – P. 403–9.
248. Morris, J. C. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. / J. C. Morris // *Neurology*. – 1993. – Vol. 43, № 11. – P. 2412–4.

249. Mukhtar, O. Intentional non-adherence to medications by older adults / O. Mukhtar, J. Weinman, S. H. D. Jackson // *Drugs Aging*. – 2016. – Vol. 220, № 3. – P. 668.
250. Muntner, P. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: Results from the atherosclerosis risk in communities study. / P. Muntner, J. He, B. C. Astor [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. – 2005. – Vol. 16, № 2. – P. 529–38.
251. Mussap, M. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients / M. Mussap, M. D. Vestra, P. Fioretto [et al.] // *Kidney Int*. 2002. – Vol. 61, № 4. – P. 1453–61.
252. Nagueh, S. F. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 277–314.
253. Nahas, M. E. Cardio-kidney-damage: a unifying concept / M. E. Nahas // *Kidney Int*. 2010. – Vol. 78, № 1. – P. 14–8.
254. Nakanishi, I. Interleukin-8 in chronic renal failure and dialysis patients / I. Nakanishi, A. Moutabarrak, N. Okada [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. 1994. – Vol. 9, № 10. – P. 1435–42.
255. Nangaku, M. Regulation of hypoxia-inducible factor in kidney disease / M. Nangaku, C. Rosenberger, S. N. Heyman [et al.] // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2013. – Vol. 40, № 2. – P. 148–57. doi. – P. 10.1111/1440–1681.12005.
256. Narva, A. S. Educating patients about CKD: the path to self-management and patient-centered care // A. S. Narva, J. M. Norton, L. E. Boulware // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2016. – Vol. 11. – P. 694–703.
257. Nath, K. A. Dietary deficiency of antioxidants exacerbates ischemic injury in the rat kidney / K. A. Nath, M. S. Paller // *Kidney Int*. – 1990. – Vol. 38, № 6. – P. 1109–17.

258. Netzer, N. C. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome / N. C. Netzer, R. A. Stoohs, C. M. Netzer [et al.] // *Ann Intern Med.* – 1999. – Vol. 131, № 7. – P. 485–91.
259. Neugarten, J. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis / J. Neugarten, A. Acharya, S. R. Silbiger // *J Am Soc Nephrol.* – 2000. – Vol. 11, № 2. – P. 319–29.
260. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease in adults: assessment and management: Clinical guideline / London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015. – 63 p. ISBN–13: 978–1–4731–0640–6
261. Nohria, A. Cardiorenal interactions – insights from the ESCAPE trial / A. Nohria, V. Hasselblad, A. Stebbins [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 51, № 13. – P. 1268–74.
262. Nunes, V. Clinical Guidelines and Evidence Review for Medicines Adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. / Nunes V, Neilson J, O’Flynn N, [et al.] // London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2009. – 364 p.
263. Ogurtsova, K. IDF Diabetes Atlas. Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 / K. Ogurtsova, R. J. D.Fernandes, Huang Y. [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2017. – Vol. 128. – P. 40–50.
264. O’Hare, A. M. Age affects outcomes in chronic kidney disease / A. M. O’Hare, A. I. Choi, D. Bertenthal [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* 2007. – Vol. 18, № 10. – P. 2758–65.
265. Ohyama, Y. Estimated glomerular filtration rate and proteinuria are separately and independently associated with the prevalence of atrial fibrillation in general population / Y. Ohyama, M. Imai, M. Kurabayashi // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 11. – P. e79717.

266. Okura, T. Association between cystatin C and inflammation in patients with essential hypertension / T. Okura, M. Jotoku, J. Irita [et al.] // *Clin Exp Nephrol.* – 2010. – Vol. 14, № 6. – P. 584–8.
267. Okura, T. Renal resistance index is a marker of future renal dysfunction in patients with essential hypertension / T. Okura, M. Jotoku, J. Irita [et al.] // *J Nephrol.* – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 175–80.
268. Olmos, G. Impaired erythropoietin synthesis in chronic kidney disease is caused by alterations in extracellular matrix composition / G. Olmos, J. M. Muñoz-Félix, I. Mora [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 302–314.
269. Onder, G. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score / G. Onder, M. Petrovic, B. Tangiisuran [et al.] // *Archives of internal medicine.* – 2010. – Vol. 170, № 13. – P. 1142–1148.
270. Osthus, T. B. Mortality and health-related quality of life in prevalent dialysis patients: comparison between 12-items and 36-items short-form health survey / T. B. Osthus, V. T. Preljevic, L. Sandvik [et al.] // *Health Qual Life Outcomes.* 2012. – Vol. 10. – P. 46.
271. Ozkok, A. Obstructive sleep apnea syndrome and chronic kidney disease: a new cardiorenal risk factor / A. Ozkok, A. Kanbay, A. R. Odabas // *Clinical and Experimental Hypertension.* – 2013. – Vol. 36, № 4. – P. 211–216.
272. Painter, P. The association of physical activity and physical function with clinical outcomes in adults with chronic kidney disease / P. Painter, B. Roshanravan // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2013. – Vol. 22, № 6. – P. 615–23.
273. Palazzuoli, A. Effects of betaerythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome / A. Palazzuoli, D. S. Silverberg, F. Iovine [et al.] // *Am Heart J.* – 2007. – Vol. 154. – P. 645. e9–15.

274. Park, S. Brain natriuretic peptide levels have diagnostic and prognostic capability for cardio–renal syndrome type 4 in intensive care unit patients / S. Park, G–Y. Cho, S. G. Kim [et al.] // *Critical Care*. – 2009. – Vol. 13, № 3. – P. R70
275. Pecoits–Filho, R. Interleukin–6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment / R. Pecoits–Filho, P. Ba´ra´ny, B. Lindholm [et al.] // *Nephrol Dial Transplant* // 2002. – Vol. 17, № 9. – P. 1684–8.
276. Pecoits–Filho, R. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients / R. Pecoits–Filho, O. Heimbürger, P. Bárány [et al.] // *Am J Kidney Dis*. –2003. – Vol. 41, № 6 – P. 1212–8.
277. Peralta, C. A. 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 / C. A. Peralta, M. G. Shlipak, S. Judd [et al.] // *JAMA*. – 2011. – Vol. 305, № 15. – P. 1545–52.
278. Plutchik, R. A structural theory of ego defenses and emotions / R. Plutchik, H. Kellerman, H. Conte // In C. E. Izard (Ed.), *Emotions in personality and psychopathology*. – New York, 1979 – P. 227–257.
279. Podkowińska, A. Chronic Kidney Disease as Oxidative Stress – and Inflammatory–Mediated Cardiovascular Disease / A. Podkowińska, D. Formanowicz // *Antioxidants (Basel)*. – 2020. – Vol. 9, № 8. – P. 752.
280. Ponikowski, P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC /P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D Anker // *Eur Heart J*. – . 2016. – Vol. 37, № 27. – P. 2129–2200.
281. Portilla Franco, M. E. La fragilidad en el anciano con enfermedad renal crónica / M. E. Portilla Franco, F. Tornero Molina, P. Gil Gregorio // *Nefrología*. – 2016. – Vol. 36. – P. 609–15.
282. Provenzano, R. Oral hypoxia–inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG–4592) for the treatment of anemia in patients with CKD / R.

Provenzano., A. Besarab, C. H. Sun [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2016. – Vol. 11. – P. 982–991.

283. Provenzano, R. Roxadustat (FG-4592) Versus Epoetin Alfa for Anemia in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: A Phase 2, Randomized, 6- to 19-Week, OpenLabel, Active-Comparator, Dose-Ranging, Safety and Exploratory Efficacy Study / R. Provenzano, A. Besarab, S. Wright [et al.] // Am J Kidney Dis. – 2016. – Vol. 67, № 6. – P. 912–24.

284. Pugh, J. Frailty and comorbidity are independent predictors of outcome in patients referred for pre-dialysis education / J. Pugh, J. Aggett, A. Goodland [et al.] // Clin Kidney J. – 2016. – Vol. 9. – P. 324–9.

285. Qin, W. TGF- β /Smad3 signaling promotes renal fibrosis by inhibiting miR-29 / W. Qin, A. C. Chung, X. R. Huang [et al.] // JASN .– 2011. – Vol. 22, № 8. – 1462–1474.

286. Rabbia, F. Adherence to antihypertensive therapy and therapeutic dosage of antihypertensive drugs / F. Rabbia, C. Fulcheri, S. Di Monaco [et al.] // High Blood Press Cardiovasc Prev. – 2016. – Vol. 23, № 4. – P. 341–345.

287. Raj, D. S. Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease / D. S. Raj // Semin Arthritis Rheum. – 2009. – Vol. 38, № 5. – P. 382–8.

288. Rao, M. Cytokine gene polymorphism and progression of renal and cardiovascular diseases / M. Rao, C. Wong, P. Kanetsky [et al.] // Kidney Int. – 2007. – Vol. 72, № 5. – P.

289. Reiss, A. B. Glass Atherosclerosis: immune and inflammatory aspects / A. B. Reiss, A. D. // J Investig Med. – 2006. – Vol. 54, № 3. – P. 123–31.

290. Rifkin, D. E. Abuminuria, impaired kidney function and cardiovascular outcomes or mortality in the elderly / D. E. Rifkin, R. Katz, M. Chonchol [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 1560–1567.

291. Rifkin, D. E. Does AKI truly lead to CKD? / D. E. Rifkin, S. G. Coca, K. Kalantar-Zadeh // J Am Soc Nephrol. – 2012. – Vol. 23, № 6. – P. 979–84.

292. Rockwood, K. Frailty in relation to the accumulation of deficits / K. Rockwood, A. Mitnitski // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2007. – Vol. 62, № 7. – P. 722–7.
293. Rodríguez–Manas, L. Searching for an operational definition of frailty: A Delphi method based consensus statement. The frailty operative definition–consensus conference project / L. Rodríguez–Manas, C. Féart, G. Mann [et al.] // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2013. – Vol. 68, № 1. – P. 62–7.
294. Ronco, C. Cardiorenal syndrome / C. Ronco, M. Haapio, A. A. House [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, № 19. – P. 1527–39.
295. Rosenberger, C. Expression of hypoxia–inducible factor–1alpha and –2alpha in hypoxic and ischemic rat kidneys / C. Rosenberger, S. Mandriota, J. S. Jurgensen [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. – Vol. 13. – P. 1721–1732.
296. Rutledge, T. Depression in heart failure a meta–analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes / T. Rutledge, V. A. Reis, S. E Linke [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 48, № 8. – P. 1527–37.
297. Ruzicka, M. Can drugs work in patients who do not take them? The problem of non–adherence in resistant hypertension / M. Ruzicka, S. Hiremath // *Curr Hypertens Rep.* – 2015. – Vol. 17, № 9. – P. 579.
298. Sanghani, N. S. HIF–prolyl hydroxylase inhibitors in renal anemia: current clinical experience / N. S. Sanghani, V. H. Haase // *Adv Chronic Kidney Dis.* – Vol. 26, № 4. – P. 253–266.
299. Sawhney, S. Post–discharge kidney function is associated with subsequent ten–year renal progression risk among survivors of acute kidney injury / S. Sawhney, A. Marks, N. Fluck [et al.] // *Kidney International.* – 2017. – Vol. 92, № 2. – P. 440–452.
300. Schaub, J. A. Amino–terminal Pro–B–type natriuretic peptide for diagnosis and prognosis in patients with renal dysfunction: a systematic review and meta–analysis / J. A. Schaub, S. G. Coca, D. G. Moledina [et al.] // *JACC Heart Fail.* 2015. – Vol. 3. – P. 977–89.

301. Schell, J. O. Discussions of the kidney disease trajectory by elderly patients and nephrologists: a qualitative study / J. O. Schell, U. D. Patel, K. E. Steinhauser [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 59, № 4. – P. 495–503.
302. Schuz, B. Changes in functional health, changes in medication beliefs, and medication adherence / B. Schuz, S. Wurm, J. P. Ziegelmann [et al.] // *Health Psychol.* – 2011. – Vol. 30, № 1. – P. 31–9.
303. Schulz, M. Medication adherence and persistence according to different antihypertensive drug classes: a retrospective cohort study of 255,500 patients / M. Schulz, K. Krueger, K. Schuessel [et al.] // *Int J Cardiology.* – 2016. – Vol. 220. – P. 668–676.
304. Semenza, G. L. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology / G. L. Semenza // *Annu Rev Pathol.* – 2014. – Vol. 9. – P. 47–71.
305. Shlipak, M. G. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency / M. G. Shlipak, L. F. Fried, C. Crump [et al.] // *Circulation.* 2003. – Vol. 107(1). – P. 87–92.
306. Shlipak, M. G. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function / M. G. Shlipak, K. Matsushita, J. Arnlov [et al.] // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369, № 10. – P. 932–43.
307. Siew, E. D. Kidney Disease Awareness and Knowledge Among Survivors of Acute Kidney Injury / E. D. Siew, S. K. Parr, M. G. Wild [et al.] // *Am J Nephrol.* – 2019. – Vol. 49, № 6. – P. 449–459.
308. Silva, F. G. The aging kidney: A review–part I / F. G. Silva // *Int Urol Nephrol.* – 2005. – Vol. 37, № 1. – P. 185–205.
309. Silva, F.G. The aging kidney: A review–part II / F. G. Silva // *Int Urol Nephrol.* – 2005. – Vol. 37(2). – P. 419–32.
310. Silverberg, D. S. Correction of iron deficiency in the cardio renal syndrome / Silverberg D. S., Wexler D., Iaing A. [et al.] // *Int. J. Nephrol.* – 2011. – Vol. 2011 (365301). – 8 p.
311. Smith, T. G. The human side of hypoxia-inducible factor / T. G. Smith, P. A. Roblins, P. Ratelife // *J. Br J Haematol.* – 2008. – Vol. 141, № 3. – P. 325–34.

312. Soliman, E. Z. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) / E. Z. Soliman, R. J. Prineas, A. S. Go [et al.] // *Am Heart J.* – 2010. – Vol. 159, № 6. – P. 1102–7.
313. Soysal, P. Relationship between depression and frailty in older adults: systematic review and meta-analysis / Soysal P., Veronese N., Thompson T. [et al.] // *Ageing Research Reviews.* – 2017. – Vol. 36. – P. 78–87.
314. Steinman, M. A. Polypharmacy and prescribing quality in older people / M. A. Steinman, C. S. Landefeld, G. E. Rosenthal [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* – 2006. – Vol. 54, № 10. – P. 1516–23.
315. Stevens, L. A. CKD in the elderly– Old questions and new challenges: World Kidney Day 2008 / L. A. Stevens, J. Coresh, A. S. Levey // *Am J Kidney Dis.* 2008. – Vol. 51, № 3. – P. 353–7.
316. Stevens, L. A. Prevalence of CKD and Comorbid Illness in Elderly Patients in the United States: Results From the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) / L. A. Stevens, S. Li, C. Wang [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2010 – Vol. 55, № 3 (Suppl 2). – P. S23–S33.
317. Stratton, R. J. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the «malnutrition universal screening tool» («MUST») for adults / R. J. Stratton, A. Hackston, D. Longmore [et al.] // *Br J Nutr.* – 2004. – Vol. 92, № 5. – P. 799–808.
318. Sugahara, M. Hypoxia-Inducible Factor and Oxygen Biology in the Kidney / M. Sugahara, T. Tanaka, M. Nangaku // *Kidney360.* – 2020. – Vol. 1, № 9. – P. 1021–1031.
319. Sun, J. Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality Risk in Patients with Advanced CKD / J. Sun, J. Axelsson, A. Machowska [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2016. – Vol. 11, № 7. – P. 1163–72.
320. Sundborn, L. T., The influence of symptoms of anxiety and depression on medication nonadherence and its causes: a population based survey of prescription drug users in Sweden / Sundborn L.T., Bingefors K. // *Patient Prefer Adherence.* – 2013. – Vol. 7. – P. 805–11.

321. Takami, Y. Diagnostic and prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in non-dialysis-dependent CRF / Takami Y., Horio T., Iwashima Y. [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2004. – Vol. 44. – P. 420–428.
322. Tamura, M. K. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis / Tamura M. K., Covinsky K. E., Chertow G. M. [et al.] // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 361, № 16. – P. 1539–47.
323. Tanaka, T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2014. – Vol. 6, № 10. – P. a016295.
324. Tangri, N. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure / N. Tangri, L. A. Stevens, J. Griffith [et al.] // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305, № 15. – P. 1553–9.
325. Tangri, N. Risk prediction models for patients with chronic kidney disease: a systematic re-view / N. Tangri, G. D. Kitsios, L. A. Inker [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2013. – Vol. 158, № 8. – P. 596–603.
326. Taylor, C. T. Hypoxia-dependent regulation of inflammatory pathways in immune cells. / C. T. Taylor, G. Doherty, P. G. Fallon [et al.] // *J Clin Invest.* – 2016. – Vol. 126, № 10. – P. 3716–3724.
327. Thompson, S. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function / S. Thompson, M. James, N. Wiebe [et al.] // *JASN.* – 2015. – Vol. 26, № 10. – P. 2504–2511.
328. Timmis, A. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. / A. Timmis, N. Townsend, C. P. Gale [et al.] // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41, № 1. – P. 12–85.
329. Tkacheva, O. N. Prevalence of geriatric syndromes among people aged 65 years and older at four community clinics in Moscow / O. N. Tkacheva, N. K. Runikhina, V. S. Ostapenko [et al.] // *Clin Interv Aging.* – 2018. – Vol. 13. – P. 251–259.
330. Tong, A. Implementing core outcomes in kidney disease: report of the Standardized Outcomes in Nephrology (SONG) implementation workshop / A.

Tong, B. Manns, A. Y. M. Wang [et al.] // *Kidney Int.* – 2018. – Vol. 94, № 6. – P. 1053–1068.

331. Tsujimoto, T. The dose–response relationship between body mass index and the risk of incident stage ≥ 3 chronic kidney disease in a general Japanese population: the Ibaraki prefectural health study (IPHS) // T. Tsujimoto, T. Sairenchi, H. Iso [et al.] // *J Epidemiol.* – 2014. – Vol. 24, № 6. – P. 444–51.

332. Ulinski, T. Renal complications of non–steroidal anti–inflammatories / T. Ulinski, A. Bensman // *Arch Pediatr.* – 2004. – Vol. 11, № 7. – P. 885–8.

333. United Nations General Assembly. Political declaration of the 3rd High–Level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non–Communicable Diseases : resolution (2018) / UN. General Assembly. High–Level Meeting of Heads of State and Government on the Prevention and Control of Non–Communicable Diseases. – New York; 2018. – 7 p.

334. U.S. Department of Health and Human Services. Advancing American Kidney Health / Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2019. – 38 p.

335. Uthamalingam, S. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long–term outcomes in acute decompensated heart failure / S. Uthamalingam, E. A. Patvardhan, S. Subramanian [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2011. – Vol. 107, № 3. – P. 433–8.

336. van der Meer, P. // Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction / P. van der Meer, E. Lipsic, R. H. Henning [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2005. – Vol. 46, № 1. – P. 125–33

337. van der Meer, P. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients / P. van der Meer, D. J. Lok, J. L. Januzzi [et al.] // *Eur Heart J.* – 2008. – Vol. 29, № 12. – P. 1510–5.

338. van Reenen, M. EQ–5D–5L User Guide – Basic information on how to use the EQ–5D–5L instrument. Version 2.1 / M. van Reenen, B. Janssen // EuroQol Research Foundation, 2015. – 28 p.

339. van Veldhuisen, D. J. Biomarkers of renal injury and function. – P. diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure / van Veldhuisen D. J., Ruilope L. M., Maisel A. S. [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37, № 33. – P. 2577–85.
340. Vanholder, R. Reducing the costs of chronic kidney disease while delivering quality health care: a call to action / R. Vanholder, L. Annemans, E. Brown [et al.] // *Nat Rev Nephrol*. – 2017. – Vol. 13, № 7. – P. 393–409.
341. Vassalotti, J. A. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation / J. A. Vassalotti, L. A. Stevens, A. S. Levey // *Am J Kidney Dis*. – 2007. – Vol. 50, № 2. – P. 169–80.
342. Vaziri, N. D. Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in chronic kidney disease / N. D. Vaziri, X. Zhou // *J.Nephrol Dial Transplant*. – 2009. – Vol. 24, № 4. – P. 1082–8.
343. Vianna, H. R. Cytokines in chronic kidney disease: potential link of MCP–1 and dyslipidemia in glomerular diseases / H. R. Vianna, C. M. Soares, K. D. Silveira [et al.] // *Pediatr Nephrol*. – 2013. – Vol. 28, № 3. – P. 463–9.
344. Vickery, S. B–type natriuretic peptide (BNP) and amino–terminal proBNP in patients with CKD: Relationship to renal function and left ventricular hypertrophy / S. Vickery, C. P. Price, R. I. John [et al.] // *Am J Kidney Dis*. – 2005. – Vol. 46, № 4. – P. 610–20.
345. Viggiano, D. Mild cognitive impairment and kidney disease: clinical aspects / D. Viggiano, C. A. Wagner, P. J. Blankestijn [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2020. – Vol. 35, № 1. – P. 10–17.
346. Vikse, B. E. Low birth weight increases risk for end–stage renal disease / B. E. Vikse, L. M. Irgens, T. Leivestad [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. – 2008. – Vol. 19, № 1. – P. 151–7.
347. Villacorta, H. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure / H. Villacorta, A. S. Maisel // *Arq Bras Cardiol*. – 2016. – Vol. 106, № 2. – P. 145–52.

348. Vrijens, B. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. B. Vrijens, S. De Geest, D. A. Hughes [et al.] // *Br J Clin Pharmacol.* – 2012. – Vol. 73, № 5. – P. 691–705.
349. Wan, D. Y. Cardioprotective effect of miR–214 in myocardial ischemic postconditioning by down–regulation of hypoxia inducible factor 1, alpha sub unit inhibitor / D. Y. Wan, Z. Zhang, H. H. Yang // *Cell Mol. Biol. (Noisy–le–grand).* – 2015. – Vol. 61, № 2. – P. 1–6.
350. Wang, A. Y-M. Use of Cardiac Biomarkers in End–Stage Renal Disease / A. Y-M. Wang, K-N. Lai // *J Am Soc Nephrol.* – 2008. – Vol. 19, № 9. – P. 1643–52.
351. Ware, J. E. SF–36 Health Survey. Manual and interpretation guide / J. E. Ware, K. K. Snow, M. Kosinski [et al.] // *The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass, 1993.* – 316p.
352. Waters, D. L. Weight loss in obese adults 65years and older: A review of the controversy / D. L. Waters, A. L. Ward, D. T. Villareal // *Exp Gerontol.* – 2013. – Vol. 48, № 10. – P. 1054–61.
353. Watson, P. E. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple antropometric measurements / P. E. Watson, I. D. Watson, R. D. Batt // *Am J Clin Nutr.*– 1980. – Vol. 33, № 1. – P. 27–39.
354. Weber, C. I. K. Cardiovascular risk markers associated with arterial calcification in patients with chronic kidney disease stages 3 and 4 // C. I. K. Weber, G. Duchateau–Nguyen, C. Solier [et al.] // *Clinical Kidney Journal.* – 2014. – Vol. 7, № 2. – P. 167–73.
355. Weiss O. C. Frailty and Chronic Diseases in Older Adults / O. C. Weiss // *Clin Geriatr Med.* – 2011. – Vol. 27(1). – P. 39–52.
356. World Health Organization. Health Promotion Glossary. Geneva: WHO, 1998. –p. 24.
357. World Health Organization. Towards a Common Language for Functioning, Disability and Health. Geneva: WHO, 2002. – p. 21
358. World Health Organization. Adherence to long–term therapies: evidence for action. Geneva: WHO, 2003. – 198 p. – ISBN 92 4 154599 2

359. Winearls, C. G. Glasscock RJ Classification of chronic kidney disease in the elderly: pitfalls and errors / C. G. Winearls, R. J. Glasscock // *Nephron Clin Pract.* – 2011. – Vol. 119 (Suppl 1). – P. 2–4.
360. Williams, B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / Williams B., Mancia G., Spiering W. [et al.] // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39, № 33. – P. 3021–3104.
361. Xiang, F. Monocyte/lymphocyte ratio as a better predictor of cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients: A prospective cohort study / F. Xiang, R. Chen, X. Cao [et al.] // *Hemodial Int.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 82–92.
362. Xu, C-F. IL8 polymorphisms and overall survival in pazopanib- or sunitinib-treated patients with renal cell carcinoma / C-F. Xu, T. Johnson, J. Garcia-Donas [et al.] // *Br J Cancer.* – 2015. – Vol. 112, № 7. – P. 1190–8.
363. Yap, A. F. Medication adherence in the elderly / A. F. Yap, T. Thirumoorthy, Y .Kwan // *J Clin Gerontol Geriatr.* – 2016. – Vol. 2, № 7. – P. 64–67.
364. Yap, A. F. Systematic review of the barriers affecting medication adherence in older adults / A. F. Yap, T. Thirumoorthy, Y .Kwan // *Geriatr Gerontol Int.* – 2016. – Vol. 16, № 10. – P. 1093–1101.
365. Yashavanth, H. S. Comparison of body mass index and lipid accumulation product as a better indicator of metabolic syndrome / H. S. Yashavanth, M. S. Bharath // *Int J Adv Med* // 2017. – Vol. 4., №3. – P. 728– 33.
366. Yong, K. Elevated interleukin-12 and interleukin-18 in chronic kidney disease are not associated with arterial stiffness / K. Yong, E. M. Ooi, G. Dogra [et al.] // *Cytokine.* – 2013. – Vol. 64, № 1. – P. 39–42.
367. Yoon, D. Hypoxia-inducible factor 1 deficiency results in dysregulated erythropoiesis signaling and iron homeostasis in mouse development / D. Yoon, Y. D. Pastore, V. Divoky [et al.] // *J Biol Chem.* – 2006. – Vol. 281, № 35. – P. 25703–11.

368. Zahidova, K. Kh. Indexes of the erythropoietin level in the blood plasma of chronic heart failure patients with anemia / K. Kh. Zahidova // *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. – 2018. – Vol. 29, № 1. – P. 11–17.
369. Zanatta, J. M. M. Evidence of Nonadherence in Cases of Pseudoresistant Hypertension. / J. M. M. Zanatta, L. N. Cosenso–Martin, V. da Silva Lopes [et al.] // *Integrated Blood Pressure*. – 2021. – P. 14 9–17.
370. Zhang, Q. L. Prevalence of chronic kidney disease in population–based studies: systematic review / Q. L. Zhang, D. Rothenbacher // *BMC Public Health*. – 2008. – Vol. 8. – P. 117.
371. Zhong, H. The role of hypoxia–inducible factor stabilizers in the treatment of anemia in patients with chronic kidney disease / H. Zhong, T. Zhou, H. Li [et al.] // *Drug Des Devel Ther*. 2018. – Vol. 12. – P. 3003–3011.
372. Zhou, X. J. The aging kidney / X .J. Zhou, D. Rakheja, X. Yu [et al.] // *Kidney Int*. – 2008. – Vol. 74, № 6. – P. 710–20.
373. Zigmond, A. S. The Hospital Anxiety and Depression Scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // *Acta Psychiatr Scand*. – 1983. – Vol. 67, № 6. – P. 361–70.