

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

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Ульяновск – 2021

Работа выполнена на кафедре терапии и профессиональных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет»

Научный консультант: **Шутов Александр Михайлович**
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные
оппоненты:** **Сигитова Ольга Николаевна**
доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ
ВО «Казанский государственный медицинский
университет» Минздрава РФ, кафедра
поликлинической терапии и общей врачебной
практики, профессор кафедры

Лебедев Петр Алексеевич
доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ
ВО «Самарский государственный медицинский
университет» Минздрава РФ, кафедра терапии
ИПО, заведующий кафедрой

Казакова Ирина Александровна
доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ
ВО «Ижевская государственная медицинская
академия» Минздрава РФ, кафедра внутренних
болезней с курсами лучевых методов
диагностики и лечения, военно-полевой
терапии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Саратовский государственный
медицинский университет имени В. И.
Разумовского» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Защита состоится «25» ноября 2021 года в 11.00 на заседании диссертационного совета 24.2.422.03 ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» по адресу: г. Ульяновск, ул. Набережная р. Свияги, 106, корп. 1, ауд. 703.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке Ульяновского государственного университета и на сайте вуза <https://www.ulsu.ru>, с авторефератом – на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования РФ <https://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Отзывы на автореферат просим высылать по адресу: 432970, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42, УлГУ, Отдел подготовки кадров высшей квалификации.

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

Серов Валерий Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 [Указ Президента РФ, 2019]. Увеличение продолжительности жизни сопровождается ростом коморбидности (сочетания нескольких сопутствующих патологий), в том числе хронической болезни почек (ХБП) [Смирнов А.В. с соавт., 2012, 2019; Оганов Р.Г. с соавт., 2019]. Учитывая рост распространенности ХБП, прогнозируется, что данная патология станет пятой причиной потерянных лет жизни населения к 2040 году [Foreman K.J., 2018]. ХБП наблюдается у 11–13% популяции в целом, распространенность значительно увеличивается при наличии сердечно-сосудистых заболеваний и в старшей возрастной группе – до 36–52,7% [Томилина Н.А. с соавт., 2011; Hill N.R. с соавт., 2016; Смирнов А.В. с соавт., 2019].

У пациентов пожилого и старческого возраста диагноз устанавливается, в основном, по изолированному снижению расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), а не по наличию маркеров повреждения почек [Rifkin D.E. с соавт., 2010; Томилина Н.А. с соавт., 2011; Смирнов А.В. с соавт., 2019]. При этом, прогностическое значение снижения СКФ, обусловленное возрастными изменениями, и роль снижения СКФ в результате патологических изменений почек (гипертензивный нефросклероз, диабетическая болезнь почек и др.) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями изучены недостаточно.

Оценка прогноза у пациентов старшей возрастной группы осложняется высокой коморбидностью и геронтологическими синдромами, в том числе старческой астенией (СА), характерной для популяции с ХБП [Ткачева О.Н. с соавт., 2020]. Особую актуальность приобретает полипрагмазия, в том числе использование нефротоксичных препаратов, с высоким риском возникновения побочных эффектов и лекарственных взаимодействий у пациентов пожилого и старческого возраста [Белялов Ф.И., 2020].

Для диагностики коморбидности используются несколько шкал, основанных на оценке имеющихся у пациента заболеваний и позволяющих уточнить прогноз [Fortin M. с соавт., 2012; Оганов Р.Г. с соавт., 2019]. Чаще всего рассчитывается индекс коморбидности (ИК) Чарлсон, позволяющий определить долгосрочный прогноз. В качестве «почечного параметра» в данном индексе рассматривается терминальная почечная недостаточность (ТПН), требующая проведения заместительной терапии, состояние после трансплантации почки, а также повышение креатинина сыворотки более 3 мг/дл (более 265 мкмоль/л) [Charlson M.E., 1987]. 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 [United States Renal Data System, 2020].

Исследования последних лет [Кобалава Ж.Д. с соавт., 2018; Смирнов А.В. с соавт., 2019] подтверждают мнение Е. М. Тареева, что изменения в почках при сердечно-сосудистой патологии (ССП) не могут быть объяснены только застоем в почках [Тареев Е.М., 1958]. Кардиоренальные взаимоотношения интенсивно изучаются [Ronco С. с соавт., 2008; Кобалава Ж.Д. с соавт., 2010], установлена роль воспаления [Арутюнов Г.П. с соавт., 2017], миокардиального стресса [Kramer F. с соавт., 2017], обсуждается значение гипоксии [Nangaku M. с соавт., 2013], при этом прогностическая ценность биомаркеров гипоксии, миокардиального стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции требует уточнения.

Согласно Национальному проекту «Здравоохранение», пациентоориентированность – основополагающий элемент системы здравоохранения [Указ Президента РФ, 2018]. Для пациентов с ХБП крайне важно сохранять полноценную жизнедеятельность, что относится и к пациентам старшей возрастной группы [Tong A. с соавт., 2018; Carter S.A. с соавт., 2020]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила цель ведения пациентов с ХБП как «вовлечение в жизненный процесс» [ВОЗ, 2002]. 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 [Kalantar-Zadeh K. с соавт., 2021]. 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 [Tong A. с соавт., 2018].

Степень разработанности темы исследования

Сердечно-сосудистая патология является ведущей причиной смертности населения [Росстат, 2020; Timmis A. с соавт., 2020]. 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 [United Nations General Assembly, 2018]. Учитывая экономическое бремя ХБП, крайне важными становятся своевременная профилактика и диагностика ХБП в группах риска, прежде всего, у пациентов пожилого и старческого возраста с ССП и сахарным диабетом (СД) [Vanholder R. с соавт., 2017; Шилов Е.М., 2020].

Возраст, пол, стадия ХБП и наличие протеинурии являются важными прогностическими факторами ХБП [Мухин Н.А. с соавт., 2007; Tangri N. с соавт., 2013]. При оценке прогноза обращает внимание, что относительный

риск смерти при наличии ХБП больше в молодом возрасте, чем у пожилых пациентов, когда летальность от ССП зачастую превышает риск смерти от терминальной почечной недостаточности [Marks A. с соавт., 2012], при этом, абсолютное число умерших в пожилом возрасте, безусловно, больше [Hallan S.I. с соавт., 2012; Allison S.J. с соавт., 2013]. 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 ССП активно обсуждается, однако нет единого мнения о возможности их практического применения [Braunwald E., 2008; Veldhuisen D.J. с соавт., 2016]. 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 [Кожевникова М.В. с соавт., 2021].

Информированность пациентов о наличии ХБП, в том числе при ССП, крайне низкая и составляет менее 10% [Ene-Iordache V. с соавт., 2016]. ХБП ухудшает качество жизни (КЖ) и социальное функционирование пациентов, что препятствует формированию удовлетворительной приверженности к терапии и снижает эффективность лечения [Tong A. с соавт., 2018]. Для пациентов с ТПН, 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» [Kalantar-Zadeh K. с соавт., 2020].

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 ССП, 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 ССП и ХБП.

3. Изучить биомаркеры гипоксии (фактор, индуцируемый гипоксией 1 α (HIF-1 α), 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 ССП и ХБП.

4. Оценить качество жизни, когнитивный статус, личностные особенности, адаптивные возможности пациентов пожилого и старческого возраста с ССП 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 ССП и ХБП.

Научная новизна

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

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 С1).

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 С1).

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 $\text{HIF-1}\alpha$. 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 ССП и ХБП. Представлен комплексный анализ КЖ с расчетом интегрального показателя КЖ, оценкой СА, когнитивного статуса, личностного профиля, социального функционирования. Определены адаптивные возможности и ожидания пациентов пожилого и старческого возраста с ССП 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 почек в рСКФ, согласно разработанной в ходе исследования формуле, позволяет более точно оценить прогноз, чем рСКФ, у пациентов пожилого и старческого возраста с ССП.

При оценке нутритивного статуса и метаболических нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста с ССП 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 КЖ (как психологический, так и физический компоненты). Когнитивный дефицит, наличие тревоги и депрессии, преастении и СА ухудшают КЖ, 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 ССП пожилого и старческого возраста (ретроспективный этап – 286 пациентов и проспективный этап – 472 пациента). В ходе работы было проведено общеклиническое, лабораторное, включая анализ биомаркеров, инструментальное исследование, согласно действующим рекомендациям профессиональных сообществ, анализ КЖ, 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 ССП 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 ССП. 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 ССП. Использование шкалы, включающей альбуминурию/протеинурию, индекс ТМТ и модифицированный ИК Чарлсон, у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП позволяет определять годовой прогноз.

3. Биомаркеры гипоксии (эЭПО, отношение эЭПО и HIF-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 ССП характерно снижение когнитивных функций, тревожно-депрессивное состояние, дезадаптация, наличие преаестении и СА, 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 НПК «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 НПК «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 НПК «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2020), Всероссийском форуме молодых кардиологов Российского кардиологического общества (Рязань, 2016; Самара, 2018; Астрахань, 2019; Самара, 2020, 2021 – онлайн); Межрегиональной НПК «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 НПК «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. Чучкалова» (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

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.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включено 758 пациентов с ССП пожилого и старческого возраста (60 лет и старше), наблюдавшихся в ГУЗ «ЦГКБ г. Ульяновска», ГУЗ «УОКЦСВМП». Работа включала два этапа. Первый этап – ретроспективный анализ медицинской документации методом сплошной выборки 286 пациентов со стабильной ССП согласно критериям включения и исключения, срок наблюдения 63 (55;78) месяца. Второй этап – открытое проспективное когортное исследование методом сплошной выборки 472 пациентов со стабильной ССП согласно критериям включения и исключения, срок наблюдения 12 месяцев (Рис. 1).

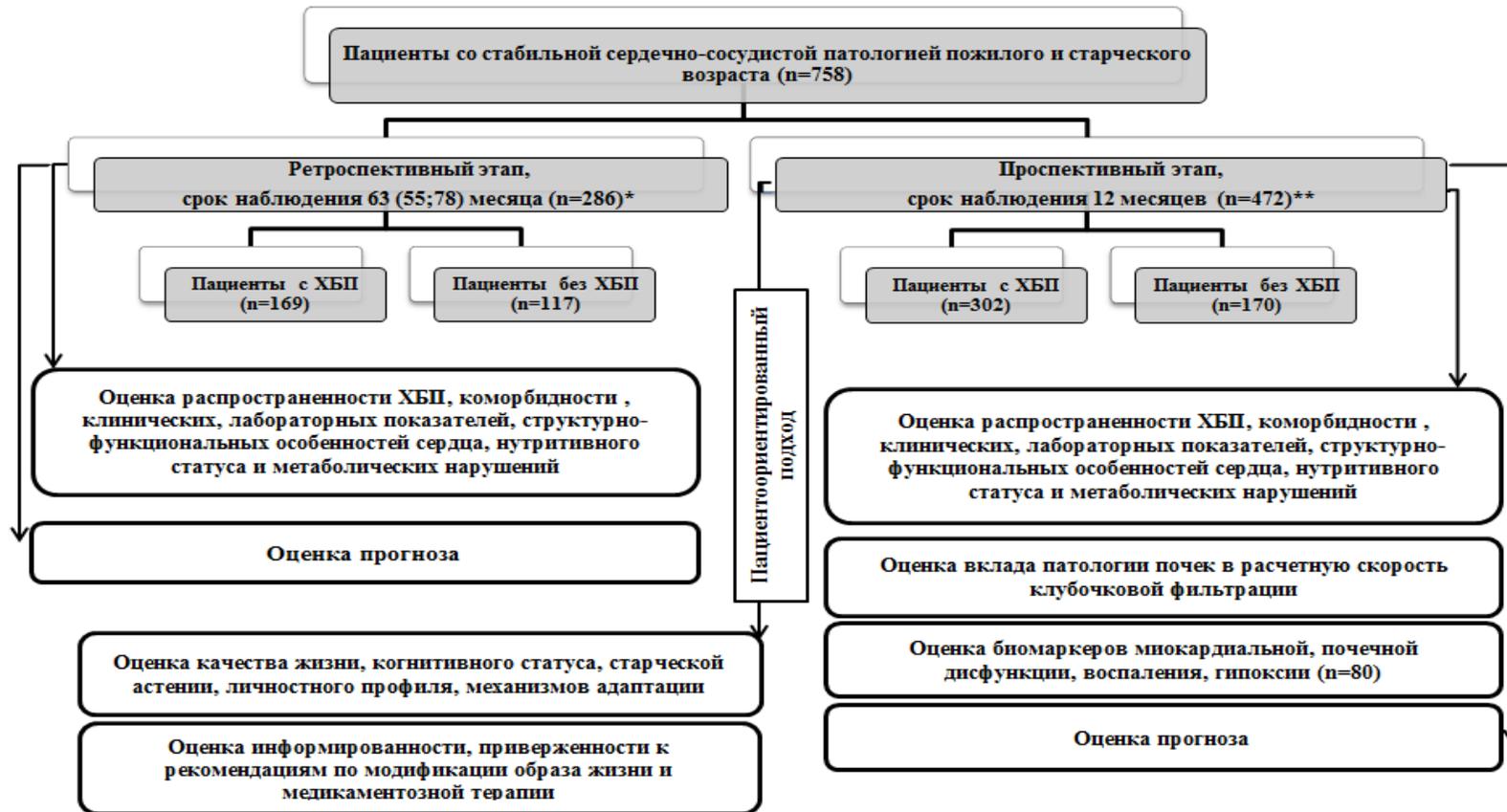


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечания. Критериями включения в исследование являлись: возраст 60 лет и старше, стабильная ССП, наличие добровольного информированного согласия на исследование

* Критерии исключения: возраст менее 60 лет, ТПН, требующая заместительной почечной терапии, острая ССП (острый ИМ, нестабильная стенокардия, декомпенсация сердечной недостаточности)

** Критерии исключения: возраст менее 60 лет, острая ССП (острый ИМ, нестабильная стенокардия, декомпенсация сердечной недостаточности, ОНМК в течение 6 месяцев до включения в исследование; ТПН, требующая заместительной почечной терапии, клинически выраженная печеночная недостаточность, острые инфекционные заболевания и/или обострение хронических, психические расстройства, выраженные когнитивные расстройства, затрудняющие проведение исследования, отсутствие информированного добровольного согласия на исследование

В качестве первичной конечной точки оценивалась общая смертность, дополнительно анализировались время до наступления сердечно-сосудистого события и госпитализации, связанной с ССП, а также длительность, число и причина госпитализаций.

Исследование одобрено этическим комитетом Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», получено информированное согласие пациентов на исследование.

Согласно классификации возрастных групп ВОЗ (2012), к пожилым пациентам относили возрастную группу 60–74 года, к пациентам старческого возраста – 75–89 лет.

У пациентов проведена оценка социально-демографических характеристик и стандартное общеклиническое обследование.

ХБП диагностировали согласно Национальным рекомендациям «Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению» (Научное общество нефрологов России, 2012). При анализе учитывались Рекомендации KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) и Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек» (Ассоциация нефрологов России, 2019). Расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) определяли, используя уравнение СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, модификация 2011). При стадии ХБП 3б и выше также использовалась формула СКD-EPI_{Cr-Cys}. Стратификация стадий ХБП проводилась по уровню pСКФ. Учитывая концепцию кардиоренального синдрома (недостаточность одного органа ведет к нарушению функции другого) [Ronco C., 2008], пациенты с ХБП 1–2 стадий, не отвечающие этому определению, анализировались отдельно.

Диагностика ССП проводилась в соответствии с действующими на момент исследования отечественными и зарубежными рекомендациями. При анализе материала учитывались Клинические рекомендации Российского кардиологического общества, утвержденные Министерством Здравоохранения в 2020 году.

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 [Драпкина О.М. с соавт., 2019]. Коморбидность пациентов оценивали с помощью ИК Чарлсон, в том числе скорректированного по возрасту [Charlson M.E. с соавт., 1987].

Оценка нутритивного статуса и метаболических нарушений проводилась, исходя из оценки ИМТ [ВОЗ, 1997]. Абдоминальное ожирение определяли при окружности талии > 94 см для мужчин и > 80 см для женщин. Был рассчитан индекс продукта накопления липидов

(ИПНЛ) и отношение моноцитов к триглицеридам (M/Trig ratio). Определение состава тела проводили с использованием уравнения Deurenberg [Deurenberg P., 1991], формулы Watson [Watson P.E., 1980] и метода биоэлектрического импеданса.

Лабораторное исследование включало клинический анализ крови и мочи, биохимический, иммуноферментный анализы (ИФА) крови, анализ свертывающей системы крови, анализ мочи на альбуминурию с расчетом отношения альбумин мочи/креатинин мочи. ИФА выполнялся в условиях Химико-аналитической лаборатории ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» и включал определения биомаркеров в сыворотке крови (NT-proBNP, цистатин С, HIF1 α , эЭПО, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, VEGF). Рассчитывали индекс гипоксии и коррекцию показателей на гемоглобин по разработанным формулам:

$$\text{Индекс гипоксии (мМЕ/нг)} = \text{эЭПО (мМЕ/мл)} / \text{HIF1}\alpha \text{ (нг/мл)}, (1)$$

где эЭПО – эндогенный эритропоэтин;

HIF1 α – фактор, индуцируемый гипоксией-1 α .

$$\text{эЭПО, кор.Нб (мМЕ,мл)} = n * \text{эЭПО (мМЕ/мл)} / \text{Нб (г/л)}, (2)$$

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

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

эЭПО – эндогенный эритропоэтин, Нб – гемоглобин.

$$\text{HIF1}\alpha, \text{ кор.Нб (нг/мл)} = n * \text{HIF1}\alpha \text{ (нг/мл)} / \text{Нб(г/л)}, (3)$$

где HIF1 α , кор.Нб – HIF1 α , скорректированный на гемоглобин;

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

HIF1 α – фактор, индуцируемый гипоксией-1 α ;

Нб – гемоглобин.

Всем пациентам была проведена электрокардиография в 12 общепринятых отведениях, трансторакальная эхокардиография с оценкой ремоделирования левого желудочка (ЛЖ). Фракцию выброса ЛЖ определяли по методу Симпсона [Lang R.M. с соавт., 2015]. Оценивалась сосудистая жесткость как отношение ударного объема ЛЖ (мл) к пульсовому давлению (мм рт.ст.) [De Simone G. с соавт., 1999]. 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) [Хофер М. с соавт., 2007].

Клиническая характеристика пациентов ретроспективного этапа исследования представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов ретроспективного этапа исследования

Параметры	n=286
Клинические параметры	
Женщины, n (%)	145 (50,7)
Мужчины, n (%)	141 (49,3)
Возраст (M±SD, годы)	67,3±5,8
АГ, n (%)	286 (100)
ИБС, в том числе	280 (97,9)
ИМ в анамнезе, n (%)	83 (29)
ХСН, n (%)	226 (79)
ФК ХСН, Ме(IQR)	3 (2;3)
ФП, n (%)	70 (24,5)
СД 2 типа, n (%)	47 (16,4)
ЗПА, n (%)	94 (32,9)
ОНМК в анамнезе, n (%)	38 (13,3)
Анемия, n (%)	46 (16,1)
Ожирение, n (%)	112 (39,2)
Первичные заболевания почек, n (%)	41 (14,3)
ИК Чарлсон (Ме (IQR), баллы)	6 (5;7)
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
ИМТ (Ме (IQR), кг/м ²)	30,5 (25,3;33,5)
Лабораторные данные	
Гемоглобин (M±SD, г/л)	137,7±15,9
Эритроциты (Ме (IQR), *10 ¹² /л)	4,5 (4,2;4,8)
Лейкоциты (Ме (IQR), *10 ⁹ /л)	5,5 (4,5;6,9)
Тромбоциты (Ме (IQR), *10 ⁹ /л)	214 (172;226,6)
Глюкоза крови (Ме (IQR), ммоль/л)	5,9 (4,6;6,2)
Общий белок (M±SD, г/л)	70,7±9,1
Общий холестерин (Ме (IQR), ммоль/л)	5,2 (4,5;5,9)
Триглицериды (Ме (IQR), ммоль/л)	1,37 (1;2,07)
Na (Ме (IQR), ммоль/л)	136,3 (122;143)
K (M±SD, ммоль/л)	4,7±0,7
Креатинин, (Ме (IQR), мкмоль/л)	103,7 (88;115)
рСКФ (Ме (IQR), мл/мин/1,73м ²)	59 (49;69)
Фибриноген, (Ме (IQR), г/л)	4 (3,5;4,5)
Альбинурия/протеинурия, n (%)	54 (18,8)

Продолжение таблицы 1

Параметры	n=286
Структурно-функциональные параметры сердца	
Восходящий отдел аорты (M±SD, мм)	36,1±4,0
Диаметр ЛП (Me (IQR), мм)	44,0 (41,0;47,0)
Диаметр ПЖ (M±SD, мм)	30,4±4,1
Фракция выброса ЛЖ (M±SD, %)	55,8±8,7
Индекс массы миокарда ЛЖ (Me (IQR), г/м ²)	135 (111,2;158,6)
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	239 (83,6)
Легочная гипертензия, n (%)	72 (25,2)
Диастолическая дисфункция, n (%)	216 (75,5)
Митральная регургитация, n (%)	175 (61,2)
Аортальная регургитация, n (%)	112 (39,2)

Клиническая характеристика пациентов проспективного этапа исследования представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика пациентов проспективного этапа исследования

Параметры	n=472
Клинические параметры	
Женщины, n (%)	241 (51)
Мужчины, n (%)	231 (49)
Возраст (M±SD, годы)	69,6±7,3
АГ, n (%)	452 (95,8)
ИБС, n (%)	349 (74)
в том числе ИМ в анамнезе, n (%)	132 (27,9)
ХСН, n (%)	335 (70,1)
1 ФК, n (%)	16 (4,8)
2 ФК, n (%)	185 (55,2)
3 ФК, n (%)	134 (40)
ФП, (n%)	156 (33)
в том числе постоянная форма ФП, n (%)	81(17,2)
СД 2 типа, n (%)	129 (27,3)
ЗПА, n (%)	70 (14,8)
ОНМК в анамнезе, n (%)	60 (12,7)
Анемия, n (%)	92 (19,1)
Ожирение, n (%)	200 (42,4)
Первичные заболевания почек, n (%)	67 (14,2)
ИК Чарлсон (Me (IQR), баллы)	6 (4;8)
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)

Продолжение таблицы 2

Параметры	n=472
Тест 6-минутной ходьбы, (Ме (IQR), м)	310 (290;387)
Лабораторные данные	
Гемоглобин (M±SD, г/л)	135,3±19,7
Лейкоциты (Ме (IQR), *10 ⁹ /л)	6,8 (5,5;8,5)
Эритроциты (Ме (IQR), *10 ¹² /л)	4,5 (4,1;4,9)
Тромбоциты (Ме (IQR), *10 ⁹ /л)	220 (192;264)
Глюкоза крови (Ме (IQR), ммоль/л)	5,9 (5,2;7,1)
Общий белок (M±SD, г/л)	69,0±6,8
Общий холестерин (Ме (IQR), ммоль/л)	4,9 (4,1;5,8)
Триглицериды (Ме (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, (Ме (IQR), мкмоль/л)	94,5 (84,4;113)
pСКФ (Ме (IQR), мл/мин/1,73м ²)	56 (47;66,9)
Фибриноген, (Ме (IQR), г/л)	3,3 (2,9;4,3)
Альбуминурия/протеинурия, n(%)	62 (13,1)
Структурно-функциональные параметры сердца	
Восходящий отдел аорты (M±SD, мм)	33,9±3,5
Диаметр ЛП (M±SD, мм)	41,9±6,1
Диаметр ПЖ (M±SD, мм)	27,4±4,9
Фракция выброса ЛЖ (Ме (IQR), %)	55,3 (49;62)
Индекс массы миокарда ЛЖ (Ме (IQR), г/м ²)	130 (106;158)
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	439 (93)
Легочная гипертензия, n (%)	133 (28,2)
Диастолическая дисфункция, n (%)	361 (76,5)
Митральная регургитация, n (%)	289 (61,2)
Аортальная регургитация, n (%)	126 (26,7)

С позиций пациентоориентированного подхода оценивали качество жизни пациентов, используя опросник «SF-36» (Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey) [Ware J.E., 1994] «Европейский опросник оценки КЖ» (EQ-5D-5L, Russian, 2009 EuroQol Group), вертикальную визуальную аналоговую шкалу.

Оценка синдрома СА проводилась согласно алгоритму диагностики, представленному в Клинических рекомендациях Российской ассоциации геронтологов и гериатров «Старческая астения», 2018. Для оценки когнитивных функций пациентов использовали Краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE) [Folstein M.F. с соавт., 1975] и Клиническую рейтинговую шкалу деменции (CDR) [Morris J.C., 1993].

Для многомерной диагностики особенностей личности пациентов использовали опросник Мини-Мульт (сокращенный MMPI) [Зайцев В.П., 1981], Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS) [Zigmond A.S. с соавт., 1983], «Опросник оценки здоровья пациента-9» (PHQ-9),

интерперсональную диагностику Т. Лири в модификации Л. Н. Собчик [Собчик Л.Н., 1990], методику «Индекс жизненного стиля» Плутчика – Келлермана – Конте [Plutchik R. с соавт., 1979].

Для оценки приверженности к медикаментозному лечению использовался тест Мориски – Грина (MMAS-4 и MMAS-8), для приверженности к немедикаментозному лечению – интегральный показатель приверженности здоровому образу жизни (ИПЗОЖ) [Шальнова С.А. с соавт., 2018]. Для оценки риска осложнений лекарственной терапии использовали шкалу The GerontoNet ADR Risk Score (GerontoNet) [Onder G. с соавт., 2010].

Статистический анализ проводился с использованием программных пакетов «StatSoft Statistica v.10.0.1011.6» (StatSoft, Inc, США), «IBM SPSS Statistics версия 23» (IBM, США). 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 $p < 0,05$.

Основные результаты исследования

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

В ретроспективном этапе исследования ХБП наблюдалась у 169 (59,1%) из 286 пациентов пожилого и старческого возраста. 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 с ХБП. Таким образом, 1 стадия ХБП выявлена у 1 (0,6%), 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 с ХБП (n=169).

Из 472 обследованных пациентов в проспективном этапе исследования ХБП наблюдалась у 302 (63,9%). Чаще всего диагностирована ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² – у 277 (91,7%) из 302 пациентов, у 218 (72,2%) пациентов с ХБП – по изолированному снижению рСКФ. Структурные изменения почек наблюдались у 67 (22,2%) пациентов, альбуминурия/протеинурия наблюдалась у 62 (20,5%) пациентов с ХБП (n=302). Таким образом, пациентов с 1 стадией ХБП не было, 2 стадия ХБП диагностирована только у 25 (8,3%), 3а стадия – у 185 (61,3%), 3б – у 83 (27,5%), 4 стадия – у 9 (2,9%) пациентов с ХБП (n=302).

Хроническая болезнь почек в структуре коморбидности пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией

Коморбидная патология обследованных пациентов в зависимости от наличия ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² (n=277) представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Структура коморбидности пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной ССП в зависимости от наличия ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²

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	p<0,0001
АГ, n (%)	268 (96,8)	161 (94,7)	$\chi^2=0,67$, p=0,41
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)	p=0,004
ИБС, n (%), в том числе	221 (79,8)	110 (64,7)	$\chi^2=12,46$, p=0,0004
ИМ в анамнезе, n (%)	97 (35,0)	35 (20,6)	$\chi^2=10,54$, p=0,0012
ФП, (n%), в том числе	114 (41,2)	39 (34,2)	$\chi^2=15,52$, p=0,0001
постоянная форма ФП, n (%)	61 (22,0)	20 (11,8)	$\chi^2=8,14$, p=0,0043
СД 2 типа, n(%)	73 (26,4)	52 (30,6)	$\chi^2=0,94$, p=0,33
ЗПА, 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
Анемия, n (%)	70 (25,3)	22 (12,9)	$\chi^2=9,80$, p=0,0017

Продолжение таблицы 3

Параметры	Пациенты с ХБП (n=277)	Пациенты без ХБП (n=170)	p, χ^2
Язвенная болезнь, n (%)	11 (3,9)	16 (9,4)	$\chi^2=5,49$, p=0,019
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 модифицированный (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

При анализе структуры коморбидности, у пациентов с ХБП по сравнению с пациентами без ХБП чаще наблюдалась ХСН, причем с более высоким ФК, ИБС (в том числе ИМ в анамнезе), ФП (в том числе постоянная форма), ОНМК.

Жалобы и данные, полученные при осмотре пациентов с ХБП, обусловлены особенностями коморбидности (наличием ХСН, ИБС, ФП). При наличии ХСН и ХБП пациенты имели более низкие показатели теста 6-минутной ходьбы по сравнению с пациентами без ХБП: 302 (290;380) и 333 (295;400) м, соотв., p=0,004.

При анализе нутритивного статуса избыточная масса тела наблюдалась у 111 (40,1%) пациентов с ХБП, ожирение – у 118 (42,6%). Для пациентов с ХБП характерно увеличение процентного содержания ЖМТ, снижение показателей тощей массы (ТМТ, индекса ТМТ, процентного содержания ТМТ) и общего объема воды тела по сравнению с пациентами без ХБП (Табл. 4).

Таблица 4 – Нутритивный статус пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной ССП в зависимости от наличия ХБП

Показатели	Пациенты с ХБП (n=277)	Пациенты без ХБП (n=170)	p
ИМТ (Me(IQR), кг/м ²)	29,1 (26;33,1)	29,7 (26,1;33,2)	0,44
Избыточный вес, n (%)	111 (40,1)	53 (31,2)	$\chi^2=3,59$; p=0,06
Ожирение, n (%)	118 (42,6)	82 (48,2)	$\chi^2=1,35$; p=0,24
Общий объем воды (M±SD, л)	38,3±6,2	40,9±6,8	<0,0001
ТМТ кг (M±SD, кг)	52,5±8,5	55,9±9,3	<0,0001
Индекс ТМТ (Me(IQR), кг/м ²)	18,6 (17,0;20,6)	19,7 (17,8;21,8)	0,004
%ТМТ (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

Продолжение таблицы 4

Показатели	Пациенты с ХБП (n=277)	Пациенты без ХБП (n=170)	p
Глюкоза крови, (Me(IQR), ммоль/л)	5,9 (5,2;7,0)	5,8 (5,0;7,1)	0,41
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
ИПНЛ (Me(IQR), см*ммоль/л)	58,98 (28,48;77,48)	39,14 (17,89;77,40)	0,05
M/Tryg ratio, Me(IQR)	0,30 (0,18;0,53)	0,33 (0,20;0,64)	0,4

При анализе состава тела пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП выявлено, что индекс ТМТ менее 20,6 кг/м², ассоциирован с более высокой летальностью в течение года (ОР 3,94; 95% ДИ 1,90–8,18; p=0,0003) (Рис. 2).

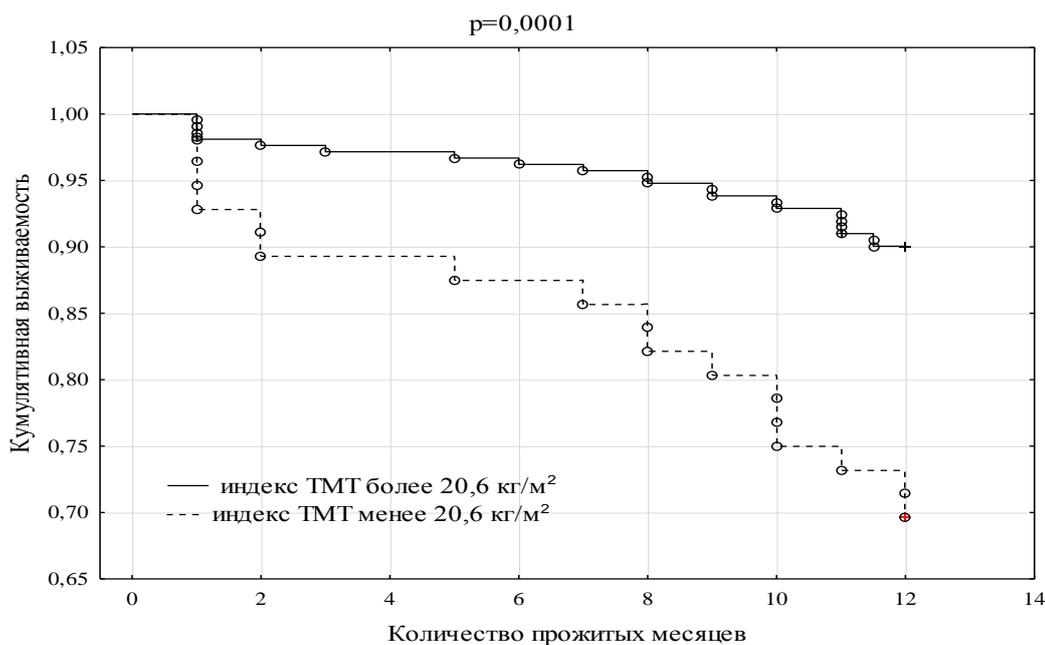


Рисунок 2 – Кумулятивная выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП в зависимости от значения индекса ТМТ

При расчете ИК Чарлсон используется критерий «умеренная, тяжелая болезнь почек», который включает только пациентов с креатинином сыворотки > 265 мкмоль/л, пациентов на гемодиализе, с трансплантированной почкой и с уреимией, при этом не учитывается ХБП с креатинином сыворотки < 265 мкмоль/л, а это основная группа пациентов с ХБП. В ходе работы при расчете ИК Чарлсон в параметр «умеренная, тяжелая болезнь почек» дополнительно включали

хроническую болезнь почек, диагностированную по критериям KDIGO (2012), при этом количество баллов для параметра «патология почек» не менялось.

Увеличение ИК Чарлсон более 6 баллов было ассоциировано с риском смерти в течение года у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной ССП (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) (Рис. 3).

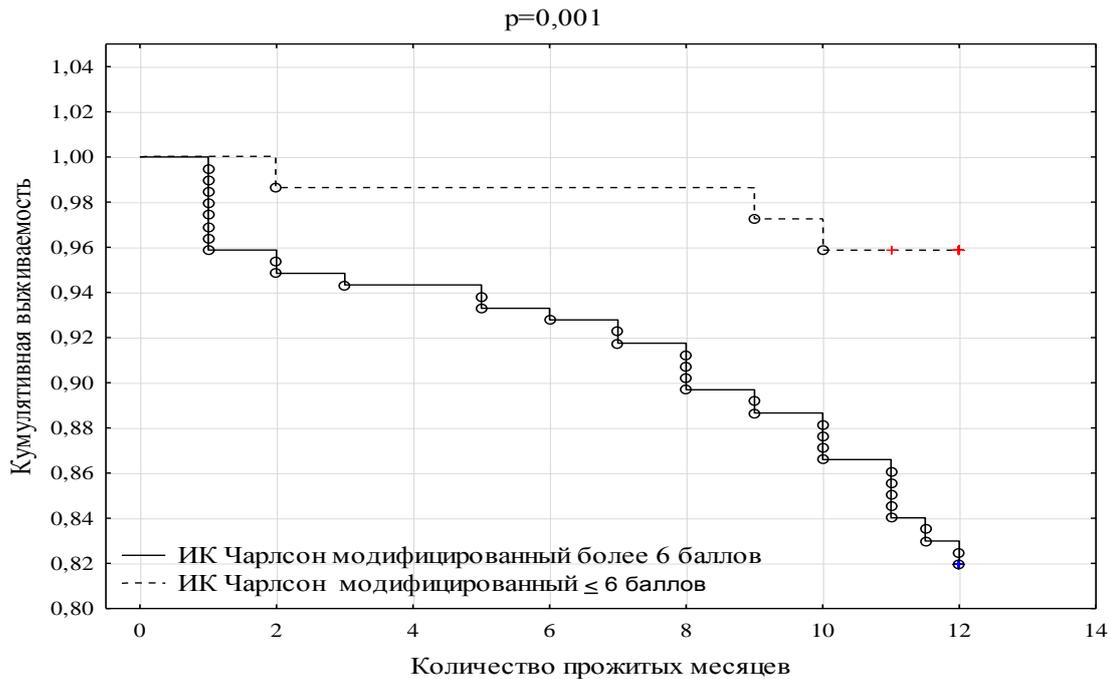


Рисунок 2 – Кумулятивная выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП в зависимости от коморбидности

На разработанный модифицированный ИК Чарлсон получен патент на изобретение (№ RU 2706975 С1).

Анализ вклада патологии почек в расчетную скорость клубочковой фильтрации

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 прогнозируемой для данного возраста и пола рСКФ при содержании креатинина в сыворотке крови 80 мкмоль/л (для женщин) и 100 мкмоль/л (для мужчин) и «реальной» рСКФ (рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, 2011) (формула (4), патент № RU 2723748 С1).

$$A (\%) = (B-C) \cdot 100\% / B, (4)$$

где А – вклад патологии почек в рСКФ;

В – прогнозируемая («оптимальная») рСКФ;

С – «реальная» рСКФ.

ВПП в рСКФ у пациентов с ХБП составил 26,3% (14,9;35,7). ВПП в рСКФ не различался у пациентов с ХБП в зависимости от возрастной группы (26,3 (16,2;33,7) и 26,4 (11,0;36,7) % для пожилого и старческого возраста, соотв., $p=0,81$), пола (23,1 (17,3;36,1) и 25,6 (12,7;36,7) % для мужчин и женщин, соотв., $p=0,19$).

ВПП в рСКФ более 17,9% был ассоциирован с риском смерти в течение года у пациентов с ХБП со стабильной ССП ($p=0,003$) (Рис.4).

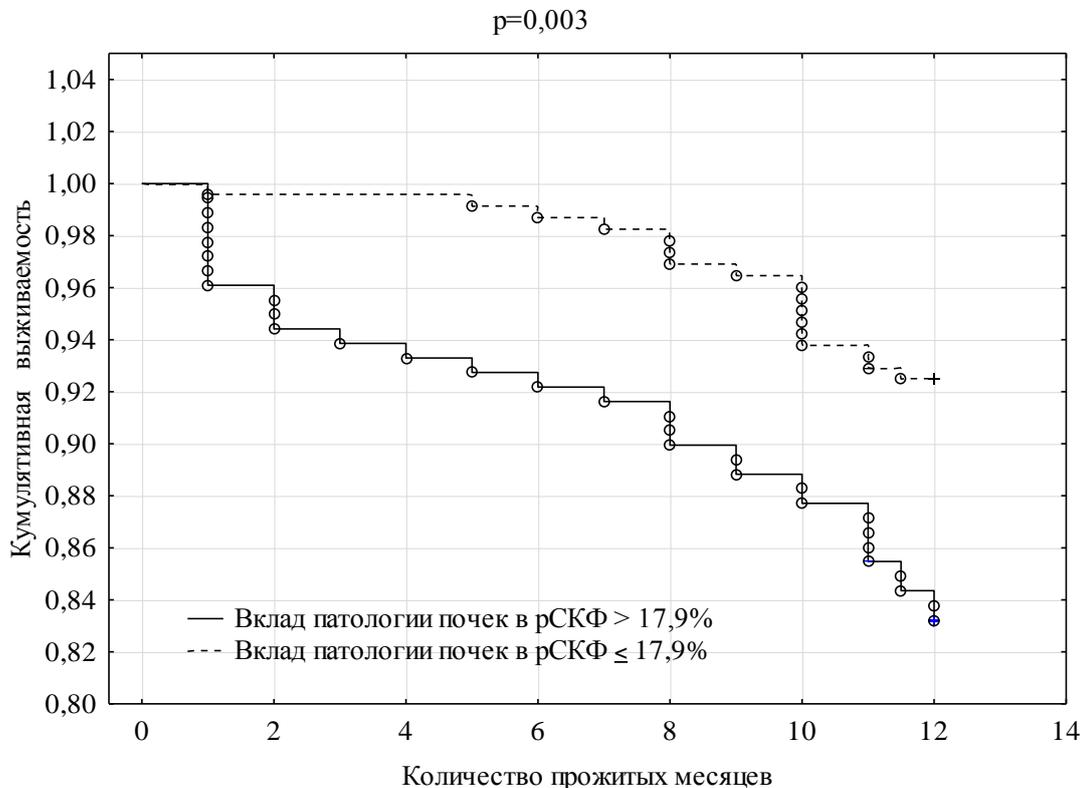


Рисунок 4 – Кумулятивная выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной ССП в зависимости от ВПП в рСКФ

Обращает внимание, что ВПП в рСКФ более значимо ассоциируется со смертностью в течение года у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной ССП, 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.

При проведении исследования индекс резистентности почек был индексирован на показатель сосудистой жесткости – модифицированный индекс резистентности (мИР) (формула (5)).

$$\text{мИР} = \text{Индекс резистентности почек} / (\text{УО} / \text{ПД}), \quad (5)$$

где мИР – модифицированный индекс резистентности почек;

УО – ударный объем левого желудочка;

ПД – пульсовое давление.

Модифицированный ИР почек у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной ССП был выше при наличии ХБП (0,68 (0,65;0,72) и 0,61 (0,59;0,64), соотв., $p=0,02$) и ассоциирован с более высоким ВПП в рСКФ ($p=0,01$).

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

Из 472 пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной ССП прогноз был оценен у 405 (85,8%) пациентов. За время наблюдения умерло 47 (11,6%) пациентов пожилого и старческого возраста, из них 38 (80,6%) – пациенты с ХБП ($p=0,03$). Учитывая отсутствие данных о причине смерти у части пациентов, сердечно-сосудистая смертность не анализировалась. При проведении регрессионного анализа Кокса была получена математическая модель ($\chi^2=36,8$, $p<0,0001$) для оценки прогноза годовой летальности (Табл. 5).

Таблица 5 – Результаты регрессионного анализа Кокса у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной ССП и ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м²

Независимые переменные	БЕТА	Стандартная ошибка БЕТА	ОР	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. ИК Чарлсон – модифицированный ИК Чарлсон с учетом возраста

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 решений была получена математическая модель ($\chi^2 = 37,7$, $p < 0,0001$) для оценки смертности в течение года у пациентов с ХБП (Рис. 5).

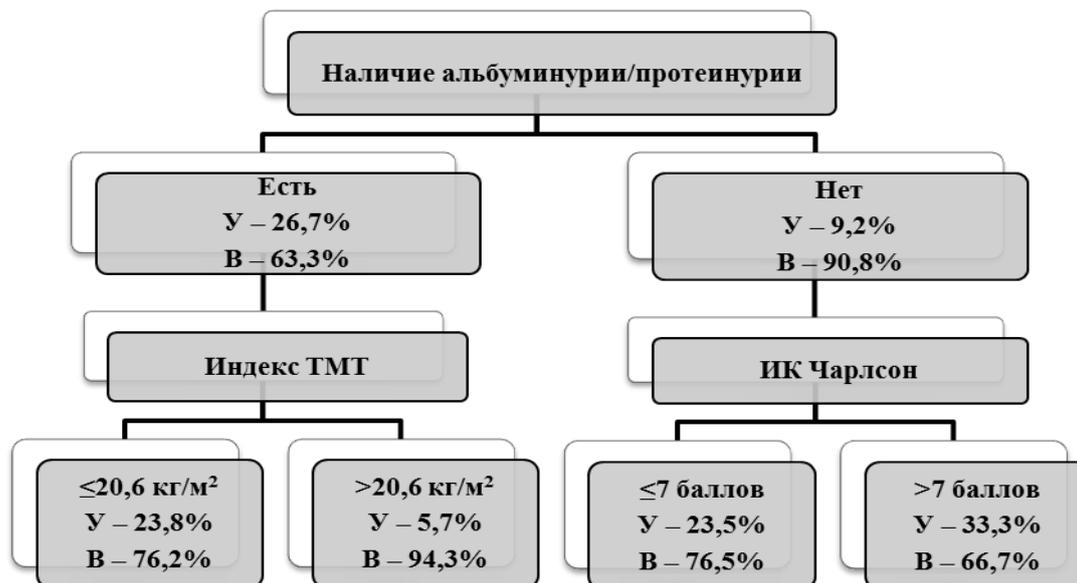


Рисунок 5 – Модель прогноза годовой смертности у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП

Примечания. ИК Чарлсон – модифицированный ИК Чарлсон с учетом возраста, У – умершие, В – выжившие

Из представленной модели следует, что у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП при наличии альбуминурии/протеинурии неблагоприятным фактором прогноза 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 прогностическим фактором является модифицированный ИК Чарлсон более 7 баллов (при значениях ≤ 7 баллов риск снижался до 23,5%). Устойчивость модели была подтверждена кросс-проверкой и использованием ROC-анализа (AUC=0,76; $p=0,0015$).

Оценка биомаркеров у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью

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) (Табл. 6).

Таблица 6 – Биомаркеры при ХСН в зависимости от наличия ХБП у пациентов пожилого и старческого возраста

Параметр, Ме(IQR)	Пациенты с ХСН и ХБП (n=49)	Пациенты с ХСН без ХБП (n=31)	p
Биомаркеры миокардиальной и почечной дисфункции			
NT-proBNP, пг/мл	734,3 (163,2; 1420,5)	134,3 (134; 232,5)	0,002
Цистатин С, мг/л	1,26 (0,93; 1,62)	0,86 (0,7;1,2)	0,003
Биомаркеры гипоксии			
HIF-1 α , нг/мл	0,06 (0,04; 0,08)	0,05 (0,04;0,07)	0,7
HIF-1 α , кор. Нв, нг/мл	0,06 (0,04; 0,07)	0,05 (0,04;0,07)	0,6
эЭПО, мМЕ/мл	8,2 (2,4; 16,5)	4,9 (1,9; 7,9)	0,02
эЭПО, кор. Нв, мМЕ/мл	6,7 (1,6; 15,2)	3,8 (1,8; 7,4)	0,04
Индекс гипоксии, мМЕ/нг	137,8 (36,3; 261,6)	66,5 (30,1;121,7)	0,03
Провоспалительные биомаркеры			
ИЛ-6, пг/мл	14,1 (8,4;32,9)	8,1 (4,7;11,3)	0,0005
ИЛ-8, пг/мл	11,1 (8,3;18,6)	10,1 (8,1;15,1)	0,42
ИЛ-18, пг/мл	238,1 (211,7; 317,2)	259,3 (196,1; 388,6)	0,79
VEGF, мМЕ/мл	264,1 (180,4; 378,5)	220,5 (173,2; 318,5)	0,51

Пациенты с ХСН и ХБП имели более высокие показатели эЭПО (в том числе скорректированного на гемоглобин), NT-proBNP и индекса гипоксии; HIF-1 α (в том числе скорректированный на гемоглобин) при ХСН у пациентов пожилого и старческого возраста не связан с функциональным состоянием почек (Табл. 5). Наблюдалась достоверная связь между рСКФ и NT-proBNP ($r=-0,43$, $p<0,001$), что не прослеживалось с HIF-1 α ($p=0,64$) и индексом гипоксии ($p=0,08$). Пациенты с хроническим кардиоренальным синдромом имели более высокие показатели ИЛ-6, что не отмечалось для других изученных биомаркеров воспаления (Табл. 6).

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

За время наблюдения умерло 16 (20%) пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН (n=80) (Табл. 7).

Таблица 7 – Значения биомаркеров у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН в зависимости от выживаемости в течение года

Параметры, Ме(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. Нв, мМЕ/мл	42,4 (12,5; 68,7)	114,9 (32,3; 304,1)	0,0004
НIF-1 α , кор. Нв, 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. Индекс гипоксии – отношение эндогенного эритропоетина к фактору, индуцируемому гипоксией-1 α

Результаты проведенного ROC-анализа для биомаркеров у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН представлены в таблице 8.

Таблица 8 – 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
НIF-1 α , кор. Нв, нг/мл	>0,059	81	67	0,72	0,004
*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. Индекс гипоксии – отношение эндогенного эритропоетина к фактору, индуцируемому гипоксией-1 α

При проведении регрессионного анализа Кокса была получена математическая модель ($\chi^2=30,7$, $p=0,0002$), с достаточной степенью надежности позволяющая оценить влияние отдельных параметров на выживаемость пациентов в течение года (Табл. 9).

Таблица 9 – 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	ДИ	р
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
НIF-1 α , кор. Нb, 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. ИК Чарлсон – модифицированный ИК Чарлсон с учетом возраста

При использовании многофакторного метода деревьев решений была получена математическая модель ($\chi^2=36,8$, $p<0,0001$) для оценки смертности в течение года у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН (Рис. 6).

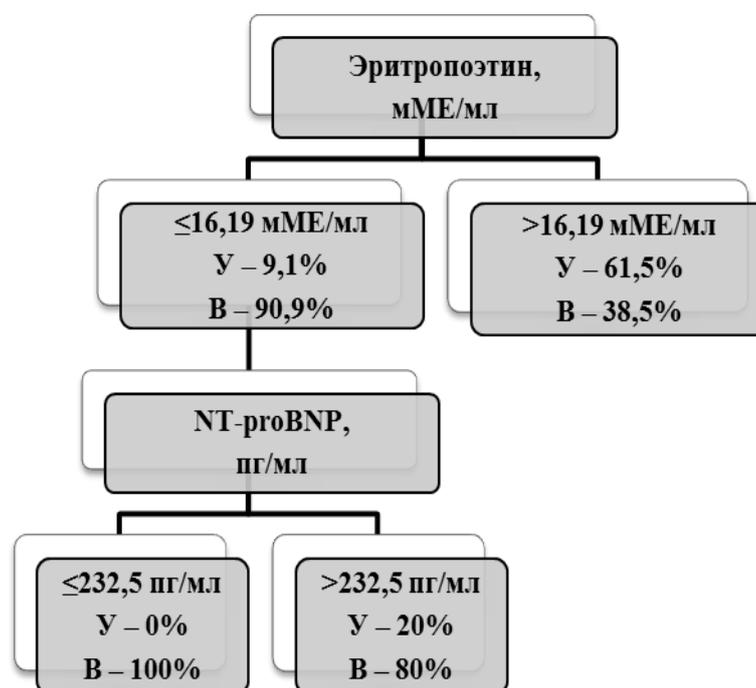


Рисунок 6 – Модель прогноза годовой летальности у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН

Примечания. ЭПО – эндогенный эритропоэтин, NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа, У – умершие, В – выжившие

Из представленной модели следует, что при наличии эЭПО менее 16,19 мМЕ/мл неблагоприятным фактором является NT-proBNP более 232,5 пг/мл. Устойчивость модели была подтверждена кросс-проверкой и использованием ROC-анализа (AUC=0,87; p=0,0015).

Качество жизни, когнитивный статус, личностный профиль и механизмы адаптации пациентов пожилого и старческого возраста

Пациенты с ХБП характеризовались более низкими показателями как по физическому, так и психологическому компонентам КЖ по сравнению с пациентами без ХБП (Табл. 10).

Таблица 10 – Показатели качества жизни (SF-36) пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной ССП в зависимости от ХБП

Шкалы КЖ, 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
Психологический компонент (MH), баллы	178,3 (145,2; 216,4)	206,5 (170,1; 253,9)	0,02
Физический компонент (PH), баллы	39,2 (31;52)	41,0 (31;62)	0,6

Интегральный показатель КЖ (0,53 (0,32;0,66)) и самооценка состояния своего здоровья (50 (40;60) баллов) пациентами с ХБП составляли только половину от возможного результата.

У половины пациентов с ХБП наблюдались предметные когнитивные нарушения (104;48,4%), у каждого пятого – деменция легкой степени (44;20,5%) (n=215). Наличие деменции у пациентов с ХБП, приводило к повышению личностного профиля (опросник Мини-Мульт) по шкалам ипохондрии (p=0,03); психастении (p=0,002); шизоидности (p=0,02), что говорит о чувствительности и вниманию к своему соматическому состоянию, раздражительности, недостаточной мотивации к выполнению врачебных рекомендаций, избеганию общения с окружающими.

Старческая астения наблюдалась у 46 (30,1%), преастения – у 25 (16,3%) пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП (n=153). Наличие СА приводило к более низкому интегральному показателю КЖ 0,33 (0,09;0,53) и 0,58 (0,35;0,68), $p<0,0001$) и выраженной депрессивной реакции 12 (8;16) и 7 (3;12) баллов по PHQ-9, соотв., $p=0,001$) по сравнению с пациентами с ХБП без СА.

У пациентов с ХБП по сравнению с пациентами без ХБП, отмечалось повышение профиля (опросник Мини-Мульт) по шкалам депрессии ($p=0,02$); истерии ($p=0,007$); психопатии ($p<0,0001$); паранойальности ($p<0,0001$), что отражает депрессивно-ипохондрическое состояние, постоянную тревожность, высокую потребность во внимании и признании значимости своих социальной ролей (Рис. 7).

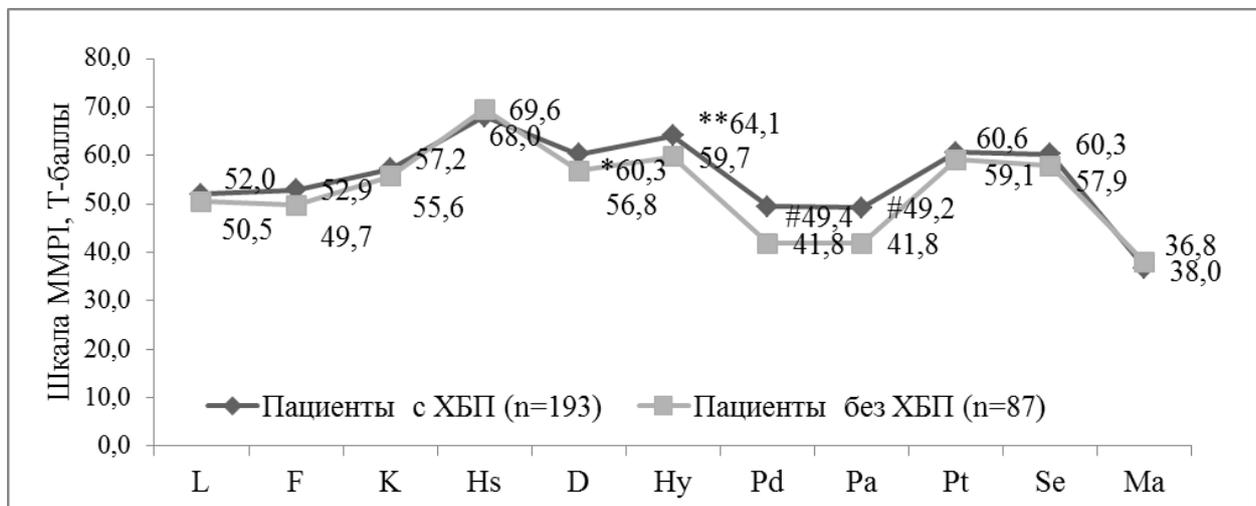


Рисунок 7 – Усредненный личностный профиль пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от ХБП

Примечания. * $p=0,02$, ** $p=0,007$, # $p<0,0001$.

Шкалы: L – лжи, F – достоверности, K – коррекции, Hs – ипохондрии, D – депрессии, Hy – истерии, Pd – психопатии, Pa – паранойальности, Pt – психастении, Se – шизоидности, Ma – гипомании

По результатам анализа Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (n=159) более половины пациентов с ХБП имели субклиническую (62;38,9%) и клинически выраженную депрессию (30;18,9%), у 49 (30,8%) наблюдалась субклиническая, у 53 (33,3%) – клинически выраженная тревожность, причем чаще, чем у пациентов без ХБП ($p=0,02$).

При соотношении стилей межличностных отношений «ожидаемого» и «действительного» поведения медицинского персонала наблюдалось различие по октантам I (властный-лидирующий) ($p=0,0003$) и V (покорно-застенчивый) ($p=0,002$), что отражает степень несоответствия между

ожиданиями пациентов и «действительным» поведением медицинского персонала терапевтического профиля.

Пациенты с ХБП чаще использовали такие механизмы психологической защиты как «проекция» (42 (17;67) %-баллов) и «отрицание» (36 (18;45) %-баллов). Обращает внимание более низкое значение психологической защиты «замещение» у пациентов с ХБП по сравнению с пациентами без ХБП ($p=0,01$), что указывает на дезадаптацию и невозможность снятия внутреннего эмоционального напряжения.

Информированность о наличии хронической болезни почек и приверженность к лечению пациентов пожилого и старческого возраста

Треть пациентов с ХБП (48;33,3%) информированы о нарушении у них функции почек ($n=144$). Только 23 (16%) пациента с ХБП, наряду с наблюдением у терапевта, консультировались у нефролога. Обращает внимание, что у трети пациентов (47;32,6%) сохраняются вопросы по состоянию своего здоровья, однако посещать очные школы готовы только 37 (25,7%) пациентов с ХБП.

Несмотря на достаточную информированность о компонентах здорового образа жизни (Рис. 8), высокая и удовлетворительная приверженность к немедикаментозной терапии наблюдалась у 99 (46,3%) из 214 пациентов с ХБП согласно ИПЗОЖ, низкая – у 115 (53,7%).

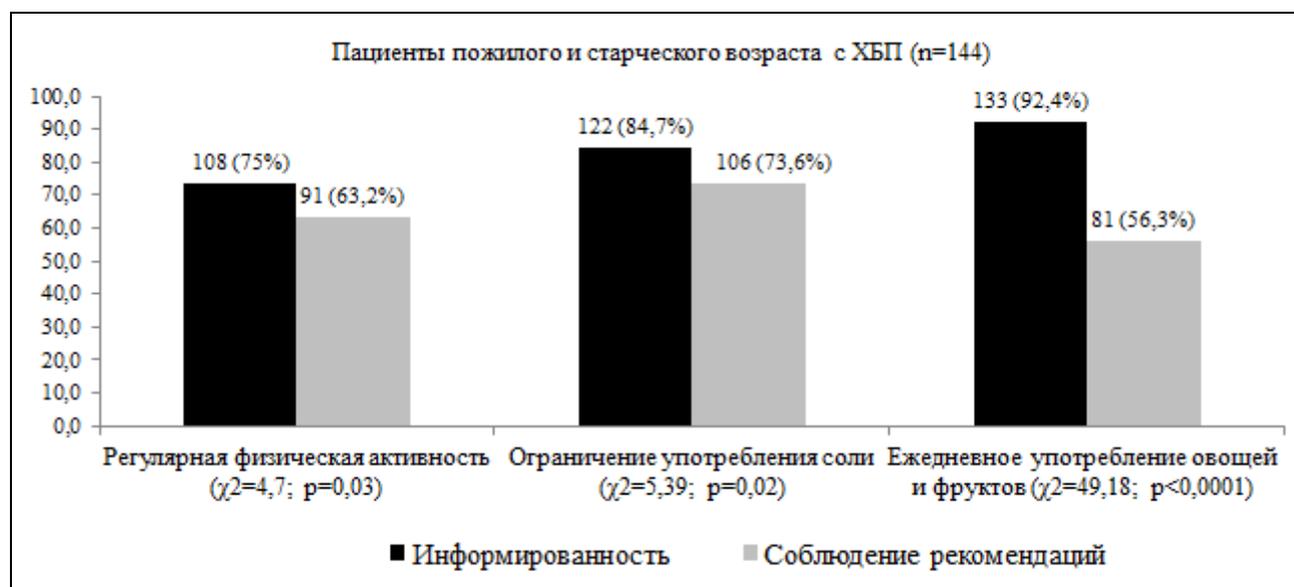


Рисунок 8 – Соотношение информированности и выполнения рекомендаций по модификации образа жизни у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП

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 был СД (ОШ 2,38; 95% ДИ 1,2–4,6, $p=0,009$) ($\chi^2=20,2$, $p=0,0002$).

Из полученной модели ($\chi^2=18,2$, $p=0,0005$) при использовании многофакторного метода деревьев решений следует, что у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП при отсутствии СД неблагоприятным фактором, приводящим к низкой приверженности к модификации образа жизни, будет мужской пол. Устойчивость модели была подтверждена кросс-проверкой и использованием ROC-анализа ($AUC=0,71$; $p=0,001$) (Рис.9).



Рисунок 9 – Модель прогноза высокой и удовлетворительной приверженности к модификации образа жизни у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной ССП и ХБП

Примечания. В – высокая и удовлетворительная приверженность к модификации образа жизни, Н – низкая приверженность к модификации образа жизни

Высокая приверженность к медикаментозной терапии наблюдалась у 60 (28,6%) пациентов с ХБП ($n=210$), умеренная с риском перехода в низкую – у 34 (16,2%), низкая – у 116 (55,2%).

При проведении многофакторного регрессионного анализа, основным фактором, оказывающим влияние на приверженность к медикаментозной терапии, была деменция (ОШ 3,57; 95% ДИ 1,36–9,4, $p=0,009$) ($\chi^2=11,6$, $p=0,009$)

Из полученной модели ($\chi^2=15,6$, $p=0,001$) при использовании многофакторного метода деревьев решений следует, что у пациентов с ХБП при отсутствии деменции благоприятным фактором, приводящим к высокой приверженности к медикаментозной терапии, был СД. При отсутствии СД фактором, определяющим высокую приверженность к медикаментозной терапии, является выраженность болевого синдрома/дискомфорта по шкале КЖ EQ-5D-5L. Устойчивость модели была подтверждена кросс-проверкой и использованием ROC-анализа ($AUC=0,87$; $p=0,0015$). (Рис. 10).



Рисунок 10 – Модель прогноза высокой приверженности к медикаментозной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной ССП и ХБП

Примечания. В – высокая приверженность к медикаментозной терапии, Н – низкая приверженность к медикаментозной терапии

У 55 (19,9%) из 277 пациентов с ХБП результат по шкале GerontoNet превышал 5 баллов, что является неблагоприятным прогностическим фактором развития осложнений лекарственной терапии.

Выводы

1. У пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной ССП 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 ССП 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 ТМТ (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 HIF-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 ССП отмечаются низкие показатели физического и психологического компонентов КЖ, 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 ССП 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 СД (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 ССП рекомендовано использование модифицированного ИК 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 с ССП и ХБП рекомендуется следующий алгоритм: при наличии альбуминурии/протеинурии неблагоприятным прогностическим фактором считать саркопеническое ожирение с индексом ТМТ менее $20,6 \text{ кг/м}^2$; при отсутствии альбуминурии/протеинурии – модифицированный ИК Чарлсон более 7 баллов.

3. Для оценки прогноза у пациентов пожилого и старческого возраста с ССП 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 СД и женский пол. При прогнозировании приверженности к медикаментозной терапии рекомендовано использовать алгоритм с использованием оценки когнитивного статуса, КЖ и коморбидности. При отсутствии деменции у пациента пожилого и старческого возраста с ХБП основным фактором, обуславливающим высокую приверженность к

медикаментозной терапии, является наличие СД; при отсутствии СД – 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.

Перспективы разработки темы

В качестве дальнейших перспективных исследований предлагается проведение многоцентрового исследования для клинической апробации разработанных алгоритмов оценки прогноза пациентов пожилого и старческого возраста с ССП и ХБП и мониторинга приверженности к модификации образа жизни и медикаментозной терапии. Перспективным представляется разработка методов интеллектуального анализа для поддержки формирования пациентоориентированных рекомендаций по управлению риском сердечно-сосудистых осложнений. Направление поддержано грантом Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) (проект № 20-07-00672, выполняется).

Список основных опубликованных работ по теме диссертации

Статьи, в рецензируемых научных журналах, входящих в Перечень ВАК, международные базы цитирования (Scopus, WoS):

1. Ефремова, Е.В. Приверженность к антиагрегантной терапии больных с высокой коморбидностью / Е.В. Ефремова, А.М. Шутов // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2014. – Т.13, №4(78). – С.199–205 (ВАК).
2. Ефремова, Е.В. Коморбидность и прогноз больных при хронической сердечной недостаточности / Е.В. Ефремова, А.М. Шутов // Журнал сердечная недостаточность. – 2014. – Т.15, №5(86). – С.294–300 (ВАК).
3. 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 (ВАК).
4. Ефремова, Е.В. Коморбидность и клинико–психологическое функционирование больных хронической сердечной недостаточностью / Е.В. Ефремова, И.А. Сабитов // Журнал сердечная недостаточность. – 2015. – Т.16, № 2(89). – С.111–117 (ВАК).
5. Ефремова, Е.В. Особенности терапии тревожных расстройств у больных в условиях коморбидности / А.М. Шутов, Е.В. Ефремова, А.А. Страхов // Архив внутренней медицины. – 2015. – №1(21). – С.70–75 (ВАК).

6. 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 (ВАК).

7. Ефремова, Е.В. Приверженность к лечению больных с хронической сердечной недостаточностью в условиях коморбидности / Е.В. Ефремова, М.В. Мензоров, И.А. Сабитов // Клиническая медицина. – 2015. – Т.93, №9.– С.20–24 (ВАК, Scopus).

8. Ефремова, Е.В. Мотивация к лечению больных хроническим кардиоренальным синдромом / Е.В. Ефремова, А.М. Шутов, Е.О. Бородулина // Терапевтический архив. – 2015. – Т.87, №12. – С.13–17 (ВАК, WoS).

9. Ефремова, Е.В. Факторы риска развития аритмий у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Н.В. Ларионова, А.М. Шутов, М.В. Мензоров и др. // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – Т.7, №5(37). – С.385–390 (ВАК).

10. Ефремова, Е.В. Пациент с гиперкалиемией: сложность коррекции и индивидуальный подход с учетом возраста и сопутствующей патологии / А.М. Шутов, Е.В. Ефремова, О.Н. Денисов // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2018. – №3(18). – С.88–91 (ВАК).

11. Ефремова, Е.В. Пути увеличения приверженности терапии статинами / С.А. Шальнова, В.Н. Белов, М.Н. Валиахметов и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т.17, № 2. – С.81–87 (ВАК, Scopus).

12. Ефремова, Е.В. 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 (ВАК, Scopus).

13. 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 (ВАК, Scopus, WoS).

14. Efremova, E.V. The Methodology of Descriptive Analysis of Multidimensional Data Based on Combining of Intelligent Technologies (научная статья) / T.V. Afanasieva, A.M. Shutov, E.V. Efremova et al. // Proceedings of the Fourth International Scientific Conference «Intelligent Information Technologies for Industry» (ITI'19). – 2020. – 1156. – P.559–569 (Scopus, WoS).

15. Ефремова, Е.В. Оценка уровня физической активности у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в Российской Федерации (фактор – РФ): обоснование и дизайн исследования / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель, Л.Э. Васильева и др. // Профилактическая медицина. – 2020. – Т.23, №3. – С.7–19 (ВАК, Scopus).

16. 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 (ВАК, Scopus).

17. 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 (ВАК, Scopus).

18. Ефремова, Е.В. Личностные особенности и механизмы адаптации больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью / Е.В. Ефремова, А.М. Шутов, Е.В. Петрова // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Т.11, № 1(57). – С.34–42 (ВАК, Scopus).

19. 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 (ВАК).

20. 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 (ВАК, Scopus).

Патенты на изобретения:

21. Патент № RU 2641843 С2 Российская Федерация, А61В 5/00. Измерение для диагностических целей; опознание личности: № 2016121525 : заявл. 31.05.2016 : опубл. 22.01.2018 / Страхов А. А., Шутов А. М., Ларионова Н. В., Ефремова Е. В. ; заявитель УлГУ. – 5 с.

22. 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.

23. 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.

Другие публикации:

24. Ефремова, Е.В. Влияние коморбидности на годовую летальность больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / А.А. Страхов, А.М. Шутов, Е.В. Ефремова // В сборнике: Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы. Материалы V Всероссийской конференции. – 2016. – С.134.

25. Ефремова, Е.В. Коморбидность и личностные особенности больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.В. Ефремова, А.М. Шутов, И.А. Сабитов и др. // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – Т.6, № S1. – С.49–50.

26. Ефремова, Е.В. Прогностическое значение коморбидности у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.В. Ефремова, А.М. шутов, А.А. Душева и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т.15, № S. – С.63–64.

27. Ефремова, Е.В. Особенности когнитивного статуса больных с хронической сердечной недостаточностью и коморбидностью / Е.В. Ефремова, Ю.С. Кузнецова, Т.Н. Парамонова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т.17, №S3. – С.113.

28. Ефремова, Е.В. Оценка коморбидности у больных с хроническим кардиоренальным синдромом / Е.В. Ефремова, А.М. Шутов, И.Ю. Трошина и др. // Нефрология. – 2019. – Т.23, №S. – С.26–27.

29. Ефремова, Е.В. «Парадокс ожирения» коморбидных больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.В. Ефремова, А.Ю. Дмитриева, Ч.Р. Залялеева и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т.18, №S1. – С.67–68.

30. Ефремова, Е.В. Коморбидный больной – сложности назначения антикоагулянтной терапии / О.Н. Денисов, Е.В. Ефремова, И.А. Галушина и др. // В книге: Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы. Материалы VIII Всероссийской конференции с международным участием. – Самара. – 2019. – С.88–89.

31. Ефремова, Е.В. Качество жизни, личностные особенности больных с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса / Е.В. Ефремова, А.М. Шутов, А.С. Подусов и др. // В книге: Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы. Материалы VIII Всероссийской конференции с международным участием. – Самара. – 2019. – С.71–72.

32. Ефремова, Е.В. Коморбидность и функция почек при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности / Н.В. Ларионова, А.М. Шутов, Е.В. Ефремова и др. // В сборнике: Национальные проекты – приоритет развития здравоохранения регионов. Материалы 54-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции. – 2019. – С.58–59.

33. Ефремова, Е.В. Приверженность к лечению и когнитивный статус больных с артериальной гипертензией в условиях коморбидности / Е.В. Ефремова, З.А. Апажев, Ф.И. Ахметзянов и др. // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2020. – Т.8, №25 S1. – С.109–110.

34. Ефремова, Е.В. Приверженность к оптимальной терапии у пациентов старшей возрастной группы с хронической сердечной недостаточностью в реальной клинической практике / Е.В. Ефремова, А.М. Шутов, А.С. Подусов // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25, №S2. – С.26.

35. 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.

36. Ефремова, О.В. Рецидиви набряку легень у хворих із стенозом ниркових артерій (синдром Пікеринга) / О.В. Ефремова, О.М. Шутов, Е.К. Кирищева // Міжнародний медичний журнал. – 2016. – №1. – С.56–60.

37. Efremova, E. Respiratory variation of inferior vena cava diameter and acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure / E. Makeeva, E. Efremova, A.Shutov, et. al. // NDT. – 2017. – Vol.:32, Suppl.3 – P.iii534–iii535.

38. Efremova, E. Adherence to lifestyle therapy in patient with chronic heart failure and comorbidity / E. Efremova, A. Shutov, E. Makeeva // EHJ. – 2018. – Vol.39, Suppl.1 – P.1197
39. Efremova, E. Comorbidity and prognosis in patients with chronic heart failure / E. Efremova, A. Shutov, E. Sakaeva // EJHF. – 2018. – Vol.20, Suppl.1 – P.99.
40. Efremova, E. Adherence to therapy in patients with chronic heart failure / E. Efremova, A. Shutov, S. Shevchenko et. al. // EJHF. – 2019. – Vol.21, Suppl.1 – P.241.
41. Efremova, E. Acute kidney injury and dynamics of interval qt in acute decompensated heart failure / N. Larionova, A. Shutov, M. Menzorov et. al. // NDT. – 2019. – Vol.34, Suppl.1 – P.i441.
42. Efremova, E. Psychological status of hypertensive patients with high comorbidity / E. Efremova, A. Shutov, S. Shevchenko et. al. // Journal of hypertension. – 2019. – Vol.37, Suppl.1 – P.e165.
43. Efremova, E. Adherence to lifestyle therapy and drug therapy in patients with arterial hypertension and comorbidity / E. Efremova, A. Shutov, S. Suvorova et. al. // Journal of hypertension. – 2019. – Vol.37, Suppl.1– P.e251.
44. Efremova, E. Features of cardiac remodeling in older hypertensive patients is associated with chronic kidney disease / E. Efremova, A. Shutov, S. Suvorova et. al. // Journal of hypertension. – 2019. – Vol.37, Suppl.1 – P.e200.
45. Efremova, E. Effect of comorbidity on annual mortality of patients with chronic heart failure / E. Efremova, A. Shutov, A. Podusov et. al. // EJPC. – 2019. – Vol.26, Suppl.1 – P.147.
46. Efremova, E. Adherence to lifestyle therapy in patients with chronic heart failure and comorbidity / E. Efremova, A. Shutov // International Cardiovascular Forum Journal. – 2019. – Vol.16. – P.32–37.
47. Efremova, E. The severity of acute ischemic stroke is associated with the right heart remodeling in patients with arterial hypertension / D. Serova, V. Serov, A. Shutov et. al. // EHJ – Cardiovascular Imaging. – 2020. – Vol.21, Suppl.1 – P.i1242.
48. Efremova, E. Analysis of previous adherence to therapy in patients with acute coronary syndrome / E. Efremova, A. Shutov, M. Menzorov et. al. // EJPC. – 2020. – Vol.27, Suppl.1. – P.106.
49. Efremova, E. Effect of comorbidity on annual mortality in patients with acute decompensated heart failure / A. Strakhov, A. Shutov, E. Efremova // EJHF. – 2020. – Vol.22, Suppl.1. – P.161.
50. Efremova, E. Hypoxia Inducible Factor –1 (HIF–1) as a prognostic marker in acute decompensated heart failure / E. Efremova, A. Shutov, E. Makeeva et. al. // EJHF. – 2020. – Vol.22, Suppl.1. – P. 156–157.
51. Efremova, E. Prognosis of patient with chronic heart failure: role of comorbidity / E. Efremova, A. Shutov, A. Chramova et. al. // EJHF. – 2020. – Vol.22, Suppl.1.– P. 206.
52. Efremova, E. Cardiac remodeling in older patients with chronic heart failure associated with chronic kidney disease / E. Efremova, A. Shutov, O. Gabriel' et. al. // EJHF. – 2020. – Vol. 22, Suppl.1. – P. 181.

53. Efremova, E. Biomarkers of hypoxia in patients with chronic cardiorenal syndrome / E. Efremova, A. Shutov. *Atherosclerosis*. – 2020. – №315. – P.e265–e266.

54. Efremova, E. Chronic kidney disease in the evaluation of comorbidity in patients with chronic heart failure / E. Efremova, A. Shutov, A. Podusov. *Atherosclerosis*. – 2020. – №315 – P.e264.

55. Efremova, E. Patients with heart failure with mid–range ejection fraction: role of comorbidity / E. Efremova, A. Shutov // *EHJ – Cardiovascular Imaging*. – 2021. – Vol.22, Suppl.11 – P.i47.

Список сокращений и условных обозначений

АГ – Артериальная гипертензия

ВПП – Вклад патологии почек

ДАД – Диастолическое артериальное давление

ЖМТ – Жировая масса тела

ЗПА – Заболевания периферических артерий

ИБС – Ишемическая болезнь сердца

ИЛ-6 – Интерлейкин-6

ИЛ-8 – Интерлейкин-8

ИЛ-18 – Интерлейкин-18

ИК – Индекс коморбидности

ИМ – Инфаркт миокарда

ИМТ – Индекс массы тела

ИПНЛ – Индекс продукта накопления липидов

КЖ – Качество жизни

ЛП – Левое предсердие

НПК – Научно-практическая конференция

ОНМК – Острое нарушение мозгового кровообращения

ПЖ – Правый желудочек

СА – Старческая астения

САД – Систолическое артериальное давление

ССП – Сердечно-сосудистая патология

рСКФ – Расчетная скорость клубочковой фильтрации

ТМТ – Тощая масса тела

ФВ – Фракции выброса

ФК – Функциональный класс

ФП – Фибрилляция предсердий

ХБП – Хроническая болезнь почек

ХСН – Хроническая сердечная недостаточность

ЧДД – Частота дыхательных движений

ЧСС – Частота сердечных сокращений

эЭПО – Эндогенный эритропоэтин

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

%ЖМТ – Процентное содержание жировой массы тела

%TMT – Процентное содержание тощей массы тела

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

HIF-1 α , кор.Нb – Фактор, индуцируемый гипоксией-1 α , скорректированный на гемоглобин

M/Trig ratio – Отношение моноцитов к триглицеридам

NT-proBNP – N – Концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида

VEGF – Фактор роста эндотелия сосудов