

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА МИРСАИДА МИРРАХИМОВА**

На правах рукописи

**УДК: 616.6:616.124.2-008.6:616.12-008.46-036.12:616.12-009.72:616.127-005.8**

**КАЛИЕВ КАНЫБЕК РЫСБЕКОВИЧ**

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ  
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ  
КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST С  
СОХРАНЕННОЙ, УМЕРЕННО СНИЖЕННОЙ И СНИЖЕННОЙ  
ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Бейшенкулов М.Т.

**Бишкек – 2025**

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>СОДЕРЖАНИЕ</b> .....	2-3
<b>ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ</b> .....	4-5
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6-12
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	13-38
1.1. Актуальность проблемы. Распространённость нарушения функции почек при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST в сочетании с сердечной недостаточностью.....	13-15
1.2. Механизм развития ренальной дисфункции при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST с сердечной недостаточностью.....	15-23
1.3. Диагностика почечной дисфункции у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при сердечной недостаточности.....	23-33
1.4. Прогноз больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с сердечной недостаточностью в сочетании с хронической болезнью почек (влияние хронической болезни почек и диастолической дисфункции левого желудочка на прогноз больных с сердечной недостаточностью) .....	34-37
<b>Глава 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	39-51
2.1. Контингент обследованных лиц и общая характеристика работы.....	39-43
2.2. Проведенное лечение.....	43-44
2.3. Методы исследования.....	45-49
2.4. Оценка клинического течения болезни.....	49-50
2.5. Статистическая обработка результатов исследования.....	50-51
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> ..	52-104
<b>ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА</b>	

СЕКМЕНТА ST С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ, УМЕРЕННО СНИЖЕННОЙ И СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЯ ДИАСТОЛЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА.....	52-104
3.1. Работа почек и ее взаимосвязь с диастолической дисфункцией ЛЖ у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в отсутствии сердечной недостаточности.....	52-60
3.2. Диастолическая и ренальная функции у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в сочетании с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.....	60-74
3.3. Почечная дисфункция у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от нарушения его диастолы.....	74-83
3.4. Нарушение ренальной функции у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса в зависимости от нарушения диастолы левого желудочка.....	83-93
3.5. Коронарный атеросклероз у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при различных формах сердечной недостаточности в зависимости от диастолической дисфункции левого желудочка.....	94-104
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	104-106
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	107-107
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....</b>	108-129

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГВЖА	-	глобальная внутрижелудочковая асинхрония
ДД	-	диастолическая дисфункция
ИКДО	-	индексированный конечный диастолический объем
ИКСО	-	индексированный конечный систолический объем
КБС	-	коронарная болезнь сердца
КДР	-	конечно - диастолический размер
КСР	-	конечно - систолический размер
КДО	-	конечно - диастолический объем
КСО	-	конечно - систолический объем
КСП	-	конечно - систолическая площадь
КДП	-	конечно - диастолическая площадь
ЛЖ	-	левый желудочек
ЛП	-	левое предсердие
МЖА	-	межжелудочковая асинхрония
МНУП	-	мозговой натрийуретический пептид
ОКСБПСТ	-	острый коронарный синдром без подъема ST
ПЖ	-	правый желудочек
ПН	-	почечная недостаточность
СН	-	сердечная недостаточность
СФВ	-	сохраненная фракция выброса
СнФВ	-	сниженная фракция выброса
СМАУ	-	суточная микроальбуминурия
СКФ	-	скорость клубочковой фильтрации
СЭБ	-	суточная экскреция белка
УСФВ	-	умеренно сниженная фракция выброса
ФВ	-	фракция выброса
ФИВР	-	фаза изоволюметрического расслабления
ФИВС	-	фаза изоволюметрического сокращения

ИФП	-	изменение фракции площади
ХБП	-	хроническая болезнь почек
ЭХОКГ	-	эхокардиография
ЭКГ	-	электрокардиография
A	-	максимальная скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка
DT	-	время замедления пика E
E	-	максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка
E/A	-	диастолический показатель, отношение скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к позднему
E/e'	-	соотношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка и скорости движения фиброзного кольца митрального клапана
e' medial	-	скорость движения фиброзного кольца митрального клапана
TAPSE	-	систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы диссертации.** Диагностика и лечение сердечной недостаточности (СН) являются одними из основных задач современной кардиологии. По данным эпидемиологических исследований распространенность СН составляет 1-2% взрослого населения [1, с. 3613]. При этой патологии в зависимости от степени снижения сердечного выброса происходит длительная гипоперфузия внутренних органов, в дальнейшем ведущая к морфофункциональным изменениям органов-мишеней. В частности, в почках вследствие нейрогормональной активации возникали нарушения гемодинамики и повреждения [2, с. 257], которые проявлялись микроальбуминурией и ухудшением прогноза сопутствующих сердечно-сосудистых осложнений [3, с. 1440]. Кроме того, в некоторых исследованиях почти у всех больных с СН отмечались различные стадии ренальной дисфункции, при этом у половины из них наблюдалось падение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $<60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> [4, с. 585].

Как известно, СН подразделяется в зависимости от фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) на сохраненную (СНСФВ), умеренно сниженную (СНУСФВ) и сниженную (СНСнФВ). СНСФВ ЛЖ встречается почти у 50% больных СН [5, с. 616]. В последние годы распространенность СНСФВ продолжает расти по сравнению с СНСнФВ [6, с. 56]. Пожилой возраст, коронарная болезнь сердца, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и ожирение являются факторами риска как для СНСФВ, СНУСФВ, так и СНСнФВ [7, с. 588, 1, с. 3616].

В настоящее время, диастолические и недистолические нарушения рассматриваются как возможные причины СНСФВ [6, с. 60]. Недистолические сдвиги могут включать в себя повреждение соединения желудочек-сосуд [8, с. 2], систолическую асинхронизацию ЛЖ, систолические и диастолические взаимодействия желудочка [9, с. 1071]. Они, возможно, лежат в основе симптоматики СН у данных пациентов, в то время

как патологии, вызванные изменениями в соответствующих камерах, приводят к диастолическим аномалиям ЛЖ [8, с. 2].

Наиболее изученной на современном этапе является нарушение функции почек при систолической СН, тяжесть которой оценивается по степени ФВ ЛЖ. В основе патофизиологии СН с сохраненной ФВ ЛЖ лежит диастолическая дисфункция и несмотря на то, что ФВ ЛЖ может находиться в пределах нормальных значений, показатели смертности при данной патологии остаются высокими [7, с. 689]. В то же время в литературе недостаточно освещены вопросы о нарушениях функции почек при различных типах диастолической дисфункции ЛЖ у больных СН.

Довольно трудно при хронических болезнях сердца и почек (ХБП) уточнить хронологию кардиоренальных взаимодействий [10, с. 713]. СН, ХБП и АГ связывают не только общие факторы риска, но и общие патогенетические механизмы, такие как активация симпатической нервной системы (СНС), ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), нейрогормональные и воспалительные изменения. В связи с этим поражение одного органа приводит к дисфункции другого [11, с. 15]. Определение в возникшем порочном круге четкой причинно-следственной связи является немаловажной проблемой современной кардиологии. Установлено, что при прогрессировании почечной дисфункции и утяжелении ХБП нарастает частота сердечно-сосудистых осложнений и повышается риск смертности [12, с. 4]. Пациенты с ХБП имеют чрезвычайно высокий риск развития инфаркта миокарда, СН с систолической дисфункцией, СНСФВ ЛЖ и высокий риск смерти от сердечных причин по сравнению с лицами с нормальной СКФ [13, с. 15, 14, с. 72, 15, с. 220, 16, с. 271]. И наоборот, положительные изменения в нарушении функции почек могут улучшить функцию сердца [17, с. 65].

Результаты проведенных крупных исследований внесли ощутимый вклад в понимание эпидемиологии кардиоренального синдрома [18, с. 5, 16, с. 272, 19, с. 536], но, несмотря на это, ведение и лечение больных ХСН все

же остается на неудовлетворительном уровне. В связи с этим отдаленный прогноз у данной категории больных остается крайне неблагоприятным [20, с. 1305].

Кроме ухудшения течения СН дисфункция почек может осложнить исходы больных острым коронарным синдромом (ОКС) [21, с. 3]. По данным крупных многонациональных регистров поражение почек присутствует у трети больных с ОКС без подъема сегмента ST и является независимым предиктором ранней и поздней смертности [14, с. 72, 22, с. 7, 19, с. 539]. Данная группа пациентов с тяжелой ренальной дисфункцией реже проходит коронароангиографию в связи с риском развития контраст индуцированной нефропатии. Эволюция почечной дисфункции - важный аспект в оценке риска исходов у пациентов ОКС. С прогрессированием почечной дисфункции изменяется эндотелиальная структура и ее функция, что может способствовать повреждению сосудов. Однако, механизмы, лежащие в основе воздействия ренальной дисфункции на прогноз ОКС, остаются до конца невыясненными. При этом почти не определены частота, прогноз и исходы нарушений функции почек у больных КБС при различных типах диастолической дисфункции ЛЖ.

Таким образом, исследование влияния нарушения функции почек на клиническое течение больных КБС в сочетании с СН и подробный анализ кардиоренальных взаимоотношений остается актуальной проблемой.

**Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями.** Диссертационная работа проведена в отделении «Ургентной кардиологии» в рамках научно-исследовательской работы Национального центра кардиологии и терапии имени Академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики.



**Цель исследования.** Изучить зависимость функции почек от степени диастолической дисфункции левого желудочка у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с различными формами сердечной недостаточности.

**Задачи исследования:**

1. Оценить частоту диастолической дисфункции у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST без и с сердечной недостаточностью с сохраненной, умеренно сниженной и сниженной фракцией выброса левого желудочка.
2. Изучение степени нарушения функции почек у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST без и с сердечной недостаточностью с сохраненной, умеренно сниженной и сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от степени диастолической дисфункции левого желудочка.
3. Провести анализ исходов почечной дисфункции при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST без и с сердечной недостаточностью с сохраненной, умеренно сниженной и сниженной фракцией выброса левого желудочка в течение трех месяцев в зависимости от степени нарушения диастолической функции левого желудочка.
4. Определить степень поражения коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST без и с сердечной недостаточностью с сохраненной, умеренно сниженной и сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от диастолической дисфункции левого желудочка.

**Научная новизна работы:**

- Впервые изучена степень диастолической дисфункции у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST без и с сердечной недостаточностью с сохраненной, умеренно сниженной и сниженной фракцией выброса левого желудочка.

- Впервые определена степень нарушения функции почек в зависимости от диастолической дисфункции левого желудочка у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST без и с сердечной недостаточностью с сохраненной, умеренно сниженной и сниженной фракцией выброса ЛЖ.
- Впервые проанализирована выраженность атеросклероза коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при сердечной недостаточности с сохраненной, умеренно сниженной и сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от диастолической дисфункции левого желудочка.

**Практическая значимость полученных результатов.** Изучение взаимосвязи диастолической дисфункции и степени нарушения функции почек при динамическом наблюдении позволит выявить больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с высоким риском, во-первых, развития или прогрессирования хронической сердечной недостаточности и, во-вторых, появление или нарастание почечной дисфункции. Для пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, даже при сохраненной фракции выброса левого желудочка, наличие диастолической дисфункции в сочетании с почечной дисфункцией требует проведения коронарной ангиографии. Это необходимо для точной оценки состояния коронарных сосудов и определения показаний к реваскуляризации.

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Диастолическая дисфункция левого желудочка по типу нарушения релаксации обнаруживается у 56,7% пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST без сердечной недостаточности. У пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка эта дисфункция диастолы встречается у 57,1%, а у больных с умеренно сниженной фракцией выброса — у 32,4%. Псевдонормальный тип диастолической дисфункции левого желудочка диагностируется у 42,9% пациентов с сердечной недостаточностью при сохраненной фракции выброса,

у 67,6% — с умеренно сниженной фракцией выброса и у 53,1% — с сниженной фракцией выброса. Рестриктивный тип дисфункции диастолы левого желудочка встречается только у пациентов с сердечной недостаточностью с сниженной фракцией выброса (46,9%).

2. При остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST и отсутствии сердечной недостаточности, но с наличием диастолической дисфункции левого желудочка, наблюдается почечная дисфункция легкой степени. В случае наличия сердечной недостаточности, разной степени выраженности — с сохраненной, умеренно сниженной или сниженной фракцией выброса левого желудочка, почечная дисфункция более выражена в группах с более тяжелыми типами диастолической дисфункции левого желудочка, несмотря на одинаковую систолическую функцию. Во всех группах с сердечной недостаточностью ренальная дисфункция ассоциирована с параметрами правого желудочка в сочетании с нарушением диастолы левого желудочка.

3. На третий месяц заболевания у пациентов без сердечной недостаточности в подгруппе с нарушением диастолической функции левого желудочка наблюдается улучшение функции почек. Однако при сравнении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, в подгруппе с псевдонормальным типом диастолической дисфункции отмечается дальнейшее снижение почечной функции. В то время как у пациентов с умеренной и сниженной фракцией выброса левого желудочка на третий месяц заболевания выявляется прогрессирование хронической болезни почек. Отмечается неблагоприятное влияние хронической болезни почек на краткосрочный прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и сердечной недостаточностью при различных фракциях выброса левого желудочка.

4. Более тяжелая степень атеросклероза коронарных артерий наблюдается у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью и зависит от степени

диастолической дисфункции левого желудочка. Наиболее значительное атеросклеротическое поражение коронарных артерий выявляется у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и сердечной недостаточностью с сниженной фракцией выброса левого желудочка.

**Личный вклад соискателя.** Автором диссертации проведены клинические обследования, включающее лабораторный исследования, электрокардиография, эхокардиография; участие при проведении коронарной ангиографии, выполнение статистической обработки полученных данных, подготовка статей к публикациям.

**Апробация результатов исследования.** Результаты работы были сообщены на научно-практической конференции «Миррахимовские чтения» 25-26 марта 2021г., г. Бишкек; IX Евразийском конгрессе кардиологов, 24-25 мая 2021г., онлайн-трансляция, г. Москва; в научном симпозиуме «Наука на службе практического здравоохранения» в рамках научно-практической конференции «Миррахимовские чтения» 31 марта - 1 апреля 2022г, г. Бишкек.

**Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.** По результатам диссертации опубликованы 9 статей. Все работы выпущены в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Национальной аттестационной комиссией Кыргызской Республики, из них 1 научная статья – в научном издании, индексируемой системой «Scopus».

**Структура и объем диссертации.** Диссертация включает введение, три главы, заключение, практические рекомендации, список использованных источников и перечень сокращений и обозначений. Текст представлен на 129 страницах машинописного материала и включает 26 таблиц и 26 рисунков. Библиографический указатель насчитывает 172 источников.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Актуальность проблемы. Распространённость нарушения функции почек при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST в сочетании с сердечной недостаточностью

Функции сердца и почек тесно взаимосвязаны, и дисфункция одного органа неизбежно приводит к нарушению функции другого [23, с. 6]. Оценка ренальной функции у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) играет огромную роль в лечении и в определении прогноза больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и сердечной недостаточностью (СН) [24, с. 184, 25, с. 52, 21, с. 3]. Частота встречаемости хронической болезни почек (ХБП) в кардиологической практике неуклонно растет, что связано с ежегодным увеличением количества пациентов с коронарной болезнью сердца (КБС) и СН [26, с. 60]. Так, среди населения стран количество больных с ХБП достигает более чем 10% случаев [27, с. 132], при этом почечная дисфункция может достигать и до 30% среди пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСБПST) [14, с. 72, 28, с. 188], и до 50% больных, госпитализированных по поводу СН [29, с. 70, 30, с. 6, 31, с. 42]. В большом анализе 13826 больных впервые продемонстрировано, что стабильные ССЗ также независимо связаны с повышенным риском развития новой ХБП [32, с. 1133]. Данное наблюдение недавно было подтверждено в случае наличия СН в очень крупной группе пациентов с нормальной исходной СКФ. В анализе более 3,4 миллиона пациентов без СН сравнили с 156 743 лицами с СН [18, с. 2]. Было показано, что пациенты с СН имели в 2,12 раза выше риск прогрессирования ХБП. Кроме того, у 22% пациентов с СН почти в три раза чаще проявлялось быстрое снижение СКФ, определяемое как  $>5$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> в год.

В течение последних трех десятилетий систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) использовалась в качестве основных диагностических и прогностических параметров при ведении пациентов с хронической СН и

ХБП. Снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ обычно связано с повышенным риском развития и декомпенсации СН и худшим прогнозом. При этом большинство рандомизированных контролируемых исследований кардиоренальных взаимодействий, ограничивались пациентами с СН с ФВЛЖ <35%. В последнее время стали больше внимания уделять СН с сохраненной ФВ (СНСФВ) ЛЖ, однако имеются лишь ограниченные данные исследований пациентов из «серой зоны» с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, а результаты опубликованных работ значительно различаются [7, с. 692].

Эхокардиография может выявить нарушения функции или структуры сердца, связанные с дисфункцией почек [33, с. 3448]. Так, аномальная геометрия ЛЖ и более высокий индекс массы миокарда ЛЖ были описаны среди пациентов с ХБП по сравнению с пациентами с сохраненной функцией почек в когорте участников с СНСФВ [33, с. 3447]. В ретроспективном исследовании 29 219 больных обнаружено, что СКФ была независимо связана со всеми эхокардиографическими параметрами [34, с. 6]. Структурные и функциональные аномалии правого и левого желудочков чаще встречались у лиц с легкой или умеренной почечной недостаточностью и связаны со смертностью, в то время как функция и структура правого желудочка (ПЖ) были независимо связаны с прогрессированием ХБП даже на ранних ее стадиях. Поэтому необходимы проспективные исследования с количественной оценкой ЛЖ и ПЖ, а также сдвигов в показателях диастолы ЛЖ для лучшего понимания основных механизмов кардиоренальных взаимодействий.

Установлено, что наличие ХБП является независимым предиктором риска развития КБС и усложняет ее течение [27, с. 132, 13, с. 17, 35, с. 2]. Более того, нарушение функции почек может привести к тяжелому течению частого осложнения коронарной ангиографии (до 17%) – контраст-индуцированной нефропатии [25, с. 49, 13, с. 17]. Менее частое использование тактики чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в группе больных ОКСБПСТ (12%) по сравнению с пациентами ОКСПСТ

(21%), а также увеличение риска развития тромбоза стента в 3,5 раза у больных ОКСБПСТ с наличием нарушения функции почек [36, с. 69] свидетельствует о высокой актуальности исследования, данной группы больных.

Как известно на сегодняшний день, ишемия миокарда приводит к диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ, которая в свою очередь лежит в основе развития СН. Более того, характер выраженности ДД ЛЖ (псевдонормальный или рестриктивный тип) имеет прогностическое значение для будущей госпитализации по поводу СН [37, с. 615]. ДД сердца относится к повышенной жесткости и нарушенному расслаблению ЛЖ, что приводит к нарушению наполнения во время диастолы. Несмотря на это простое определение, истинное понимание причины изменения диастолы, а также ее взаимосвязи с ишемией миокарда и ренальной дисфункцией чрезвычайно сложно. КБС, ДД ЛЖ и ХБП находятся в тесной взаимозависимости. Ишемия миокарда играет важную роль в патофизиологии развития СН и ХБП посредством влияния диастолической функции ЛЖ на работу сердца и почек. Ввиду того, что в клинической практике регулярная коронарная ангиография не всегда возможна у всех пациентов, госпитализированных по поводу СН, многие работы ограничены ретроспективным дизайном и различными определениями КБС, основанными только на истории болезни пациента или ишемии миокарда, выявленной с помощью электрокардиограммы или неинвазивных стресс-тестов. Несмотря на то, что многочисленные исследования были посвящены изменениям работы почек при СН, отсутствуют данные о ее связи с нарушением ренальной функции и степенью выраженности ДД ЛЖ.

## **1.2. Механизм развития ренальной дисфункции при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST с сердечной недостаточностью**

Кардиоренальный синдром (КРС) является сложным заболеванием, в котором одновременно повреждаются и сердце, и почки, а их

неблагоприятные воздействия могут распространяться в обратном направлении, ускоряя прогрессирование повреждений сердца и почек [38, с. 612]. Преднагрузка на сердце напрямую зависит от регулируемого почками гомеостаза натрия и воды. Работа почек зависит от адекватного сокращения и расслабления сердца, чтобы иметь достаточный трансрентальный градиент давления для поддержания почечного кровотока [4, с. 590]. Сложность кардиоренальных взаимоотношений заключается в определении причины и следствия – что явилось первичной патологией – заболевание почек или сердца [39, с. 48, 40, с. 62].

В течение длительного времени было принято считать, что сниженный сердечный выброс, приводящий к падению почечной перфузии, является основным показателем в развитии ренальной дисфункции при СН. Однако сниженный сердечный выброс не объясняет частую встречаемость нарушения функции почек при СНСФВ [41, с. 8]. Как оказалось, ренальная дисфункция начинает формироваться за долго до формирования хронической СН [42, с. 37]. Одним из ключевых моментов формирования раннего КРС при СН является нарушение диастолы ЛЖ. ДД ЛЖ влияет не только на развитие и прогрессирование СН, но и на течение почечной дисфункции. Во время спонтанной ишемии миокарда снижение перфузии, конечно, является первым событием. Изменения на ЭКГ, сопровождаемые болью в груди, являются относительно поздними событиями. В недавнем исследовании взаимосвязи между тяжестью КБС и ДД ЛЖ было выявлено, что наличие нарушения диастолы может предсказать наличие выраженного стеноза коронарной артерии [43, с. 238]. Региональные аномалии движения стенки возникают раньше, однако первым событием после снижения перфузии, даже до развития аномалий движения регионарной стенки, является ДД ЛЖ [44, с. 17, 45, с. 278]. Нарушение функции диастолы относится к снижению производительности одного или обоих желудочков во время сердечного цикла. КБС и связанная с ней ишемия могут повлиять на большинство потенциальных факторов ДД ЛЖ. Как систолическая, так и ДД ЛЖ



возникают после 50 секунд баллонной окклюзии коронарной артерии. Хотя систолическая функция быстро восстанавливается после преходящей коронарной окклюзии, легкая степень ДД ЛЖ может сохраняться в течение 24 часов. При этом наличие ДД ЛЖ является важным показателем плохого прогноза у пациентов с КБС [37, с. 615, 46, с. 844]. ДД ЛЖ как причина левожелудочковой недостаточности и мощный предиктор сердечно-сосудистых событий в настоящее время хорошо известна. Нарушение диастолы ЛЖ присутствует почти у 30% взрослых старше 40 лет [47, с. 1223] и является основной причиной примерно в 50% случаев СН [48, с. 73]. Среди пациентов с симптомами СН доплерография в сочетании с двумерной эхокардиографией - лучший метод для определения наличия или отсутствия ДД ЛЖ и вероятной причины этих симптомов. Оценка диастолической функции ЛЖ должна быть частью каждого комплексного эхокардиографического обследования. Раннее выявление ДД ЛЖ имеет важное диагностическое, прогностическое и терапевтическое значение. Основными причинами ДД ЛЖ являлись те же состояния, которые приводят к систолической дисфункции ЛЖ. КБС, гипертония и пороки клапанов сердца служили частыми причинами обоих состояний. В исследовании взаимосвязи субклинической КБС с ДД ЛЖ авторы проанализировали предыдущие работы и выявили, что ранняя стадия субклинического атеросклероза отрицательно связана с параметрами диастолы ЛЖ у здоровых людей независимо от возраста и клинических характеристик и что степень и тяжесть КБС коррелируют с повышением конечного диастолического давления ЛЖ и показателями ухудшения функции диастолы ЛЖ [49, с. 17]. Полезно рассматривать ДД ЛЖ как континуум заболевания, прогрессирующий от легкой до более поздней стадии. Недавнее исследование показало, что ДД ЛЖ была связана с развитием ухудшения функции почек у госпитализированных пациентов [50, с. 5]. Более того, данный анализ обнаружил, что ухудшение эхокардиографических показателей приводит к тенденции увеличения риска терминальной почечной

недостаточности. Исследование, проведенное Bang и соавт., включавшее более тысячи пациентов с трансплантатом, показало, что нарушение диастолы ЛЖ было связано с дисфункцией трансплантата, послеоперационным гемодиализом и общей смертностью [51, с. 589]. В недавнем наблюдении за 1504 человека без СН Xhakollari и соавт. наблюдали значительную связь между диастолической функцией ЛЖ и легким и умеренными нарушениями функции почек [52, с. 290]. В другом исследовании отметили ассоциацию между степенью тяжести нарушения функции почек с более выраженными формами ДД ЛЖ при СНСФВ и СН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ [53, с. 83]. В последних работах выявили, что при тяжелых формах СН встречается более выраженные типы нарушения диастолической функции ЛЖ [54, с. 39, 55, с. 83], а также существует взаимосвязь между ранними стадиями нарушения функции почек и ДД ЛЖ [56, с. 19, 57, с. 66]. В исследовании RELAX, в котором проанализировали пациентов с СНСФВ с сопутствующей ХБП, была определена корреляция между нарушением функции почек и ДД ЛЖ [58, с. 5]. Спад диастолы ЛЖ являлся показателем неблагоприятного прогноза и участвовал в дальнейшем прогрессировании сердечно-сосудистой патологии [59, с. 35]. Следовательно, эхокардиографический мониторинг сердечной дисфункции может быть добавлен к общим моделям прогнозирования ухудшения ренальной функции и, возможно, в реальную клиническую практику для предсказания этих изменений.

В процессе естественного течения сердечной дисфункции, важнейшее значение в кардиоренальном взаимодействии придается тому факту, когда снижение почечной функции предвещает усложнение эволюции СН и сердечно-сосудистую смертность [60, с. 1]. У данных пациентов, механизмы прогрессирования ДД ЛЖ включают в себя не только жесткость ЛЖ, но и сосудистую жесткость (системную и легочную) [9, с. 1071, 5, с. 616, 61, с. 56, 62, с. 1469], а также увеличение объема циркулирующей крови [11, с. 16, 63, с. 6, 64, с. 676]. Факторами риска их развития являются сахарный диабет,

гипертензия и застойная СН или хроническая почечная недостаточность. Кардиоренальная дисфункция обычно вторична по отношению к множеству факторов, действующих совместно (не только сниженный сердечный выброс). Разница между давлением артериальной крови и давлением венозного оттока должна оставаться достаточно большой для адекватного почечного кровотока и клубочковой фильтрации. В этом контексте концепция повышенного центрального венозного давления, приводящего к почечной венозной гипертензии, повышенному сопротивлению почек и, в конечном итоге, нарушению внутривенозного кровотока, была продемонстрирована в ранних исследованиях [65, с. 843, 66, с. 383, 67, с. 716].

Нарушение расслабления ЛЖ и увеличение пассивной жесткости оказались основными функциональными расстройствами СНСФВ [68, с. 66, 69, с. 2]. При СНСФВ вследствие подъема диастолического давления в ЛЖ повышались давления в левом предсердии и венозном русле легких, что соотносилось с симптомами и признаками венозного застоя в легких [70, с. 138, 71, с. 52, 72, с. 1006]. Посткапиллярная легочная гипертензия, которая является результатом увеличения венозного легочного давления, может ускорить правожелудочковую СН. В недавнем исследовании катетеризации правых отделов сердца пациентов СНСФВ изучались изменения ренальной функции [73, с. 87]. Обнаружена связь между инвазивными гемодинамическими параметрами дисфункции ПЖ и работой почек в долгосрочной перспективе у пациентов с СНСФВ. Кроме того, дисфункция ПЖ по эхокардиографии являлась одним из важных факторов риска развития ренальной дисфункции и внутрибольничной смертности у пациентов с СН [74, с. 1063]. В другом исследовании Mukherjee и соавт. [75, с. 276] обнаружили корреляцию между дисфункцией ПЖ, возникающего у пациентов с СНСФВ, с сопутствующим нарушением функции почек. Другим механизмом прямого воздействия дисфункции ПЖ на почечную гемодинамику являлась межжелудочковая асинхрония. Она была следствием

длительного сокращения свободной стенки ПЖ, наблюдаемой при перегрузке ПЖ давлением, превышающим давление ЛЖ в раннюю диастолу, что приводит к парадоксальному перемещению перегородки, которое вызывает снижение конечного диастолического наполнения ЛЖ [65, с. 844].

Многочисленные исследования выявили, что помимо гемодинамических изменений, в формировании почечной дисфункции при СН участвуют активация нейрогуморальных систем (РААС, СНС), воспалительная реакция, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция [76, с. 39, 77, с. 138, 78, с. 68, 79, с. 435, 80, с. 257, 81, с. 543, 82, с. 12].

Несмотря на четкую связь дисфункции почек с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами, мало что известно о том, как лечить пациентов с ОКС с нарушением функции почек. Rozenbaum и соавт. [83, с. 172] показали, что больные с ОКС в сочетании ХБП по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек чаще выбираются для консервативного, а не инвазивного стратегического подхода с ранней коронарной ангиографией и последующей ангиопластикой. В то же время пациенты со сниженной СКФ с меньшей вероятностью поступали в отделение рентгенхирургии или кардиологическое отделение и реже подвергались эхокардиографическому обследованию ФВ ЛЖ и не получали комплексную медикаментозную терапию на основе рекомендаций. Падение СКФ является фактором развития сужения коронарных артерий более чем 50% вследствие атеросклероза [11, с. 16, 48, с. 72]. Атеросклероз коронарных артерий характеризуется большей выраженностью стеноза и многососудистым поражением не только при тяжелых формах СН [84, с. 90], но и при ХБП [85, с. 1162, 12, с. 3]. В недавнем анализе была показана распространенность КБС на ранних стадиях ХБП с помощью коронарной ангиографии у 261 пациента со СКФ от 30 до 90 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Более чем у половины пациентов со СКФ <90 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, по крайней мере, в одной коронарной артерии имелся стеноз в 70%, и более чем у 84% пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> была выявлена значительная КБС, главным образом

затрагивающая левую коронарную артерию [86, с. 357]. Коронарный атеросклероз при ХБП имеет некоторые особенности – в них находятся большое количество кальция, холестерина кристаллов и в меньшем объеме коллагеновых волокон и гладкомышечных клеток, в связи с чем наступают частые повреждения данных атеросклеротических бляшек [27, с. 133]. В недавней работе Sarnak и соавт. [87, с. 1828] было указано, что кальцификация коронарных артерий может быть «микро» (патологическое утолщение интимы размером от 0,5 до 15 мкм) или «макро» (>15 мкм) при гистологических и радиологических исследованиях среди населения. Микрокальцификация возникает в основном у молодых пациентов и особенно связана с воспалением и нестабильностью бляшек, что приводит к ОКС. Напротив, макрокальцификация обычно возникает у пожилых пациентов с более стабильной и многососудистой КБС. Не совсем понятно, как ХБП изменяет эту парадигму, хотя, как уже упоминалось, выраженные и более развитые бляшки широко распространены при ХБП.

Несколько исследований изучали взаимосвязь между сердечной дисфункцией и риском ухудшения функции почек в различных клинических условиях. У пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование и сохранивших систолическую функцию, предоперационная ДД ЛЖ была сильным независимым предиктором снижения СКФ [88, с. 864]. Среди пациентов, которым проводилось первичное коронарное вмешательство вследствие инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, нарушение диастолы ЛЖ было связано с повышенным риском развития ренальной дисфункции [89, с. 124]. Важно отметить, что частота гемодинамически незначимых стенозов коронарных артерий среди пациентов КБС в сочетании с ХБП может достигать до 36% [90, с. 23]. Это вероятно объясняется тем, что на начальных этапах формирования гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий, помимо атеросклероза в поражении коронарных сосудов участвуют также ДД ЛЖ, вазоспазм и жесткость стенки сосудов [91, с. 29, 90, с. 23]. При этом частота развития инфаркта миокарда на

необструктивно пораженной коронарной артерии может достигать 14% [92, с. 882]. Пациенты с ХБП составляют все большую долю людей, подвергающихся ЧКВ. Несколько исследований и регистров в контексте ОКС и планового ЧКВ сообщили об отрицательной связи между ХБП и смертностью, тромбозом стента, постпроцедурными ишемическими событиями, с одной стороны, и кровотечениями, с другой [22, с.11]. Считается, что механизмы, посредством которых ХБП влияет на клинический исход, являются многофакторными и могут включать усиление сопутствующих ССЗ, повышение окислительного стресса, эндотелиальную дисфункцию, стойкое микровоспаление, коронарную кальцификацию и активацию тромбоцитов [93, с. 3522]. Другие факторы, способствующие неблагоприятным исходам, включают недостаточное использование хорошо зарекомендовавших себя методов лечения, недостаточное ингибирование тиенопиридинами. Необходимо отметить, что даже после проведенной реваскуляризации миокарда сохраняется вероятность дальнейшего прогрессирования нарушения функции почек, в связи с чем необходим динамический контроль за работой почек после проведенной процедуры на коронарном русле [94, с. 124, 95, с. 47]. В недавнем исследовании 732 больных КБС, которым проведено коронарное шунтирование, имелась тесная корреляция почечной дисфункции с нарастанием атеросклероза [96, с. 45]. Кроме того, наличие сопутствующей ХБП при ОКС снижает эффективность реперфузии в данной группе пациентов [97, с. 8]. В исследовании Parachristidis и соавт. изучили смертность в популяции пациентов с ХБП разных стадий, перенесших ЧКВ. Стадия ХБП была независимо связана со смертностью и неблагоприятный исход увеличивался со степенью тяжести ХБП [98, с. 172]. В крупной работе Pilmore и соавт. [19, с. 537] исследовали нарушение ренальной функции у 20 604 пациентов с ОКС, перенесших коронарную ангиографию. При этом только у 20,3% была нормальная функция почек, тогда как у 79,7% были различные стадии ХБП. Интересно, что пациенты с выраженной почечной дисфункцией чаще имели ОКСБПСТ

по сравнению с больными с нормальной или легкой степенью ХБП, у которых была более высокая частота инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. У пациентов с ренальной дисфункцией отмечалось более выраженное поражение коронарных сосудов по сравнению с больными с нормальной функцией почек. Общая частота реваскуляризации была значительно ниже у пациентов со значительной почечной дисфункцией. По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек лица с тяжелой формой почечной дисфункции имели значительно худшую выживаемость с более чем в 16 раз высоким показателем смертности от ССЗ (ОР=16,38, 95% ДИ 12,17-22,04). Более того, был выше риск повторного ОКС (ОР=4,73, 95% ДИ 3,86-5,80) и большого кровотечения (отношение рисков 5,84, 95% доверительный интервал 4,39–7,76).

### **1.3. Диагностика почечной дисфункции у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при сердечной недостаточности**

Согласно недавним рекомендациям Европейского общества кардиологов по введению больных с острой и хронической СН от 2021 г. СН подразделяется в зависимости от ФВ ЛЖ на три большие подгруппы: СНСФВ ЛЖ >50%, СН с умеренно сниженной ФВ (СНУСФВ) ЛЖ 41-49% и СН со сниженной ФВ (СНСнФВ) ЛЖ <40% [1, с. 15]. При этом во всех группах ведущей этиологией СН являлась КБС [99, с. 1]. В исследовании распространенности КБС при СНСФВ и СНУСФВ Trevisan и соавт. [100, с. 113] определили при коронарной ангиографии, что у 64% пациентов был значительный коронарный стеноз, что соответствует глобальной распространенности КБС на уровне 80%. Наличие КБС у пациентов СН связана с повышенной смертностью вследствие прогрессирующего ухудшения функции желудочков [101, с. 2822, 99, с. 3].

ХБП определяется на основании постоянно сниженной расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> или по крайней мере одного маркера поражения почек в

течение не менее трех месяцев [102, с. 137]. Последние маркеры включают альбинурию, аномалии осадка мочи, гистологические или структурные аномалии. При СН, как первичном синдроме, может развиваться вторичная ХБП и наоборот, или оба могут сосуществовать на основе общих факторов риска или системных нарушений. Снижение СКФ связано с повышенным риском смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности и госпитализации у пациентов как СНСФВ, так и СНСнФВ [20, с. 1305]. Важно отметить, что уровень смертности у пациентов с СН увеличивается по мере прогрессирования стадии ХБП [103, с. 582].

В исследовании KogAHF 5625 пациентов с СНСФВ и СНСнФВ определено, что пациенты с более тяжелым нарушением функции почек имели наибольший риск сердечно-сосудистых событий при поступлении в стационар. Интересно, что хотя ренальная дисфункция была значительным фактором риска как при СНСФВ, так и СНСнФВ, влияние на исходы в стационаре было в 3 раза больше при СНСФВ. Почечная дисфункция была связана с краткосрочной и долгосрочной смертностью как при СНСФВ, так и при СНСнФВ, и уровень смертности увеличивался вместе со степенью выраженности ухудшения функции почек. СНСнФВ и СНСФВ имеют разные факторы, влияющие на различия в гемодинамических и нейрогуморальных эффектах. В частности, пациенты с СНСнФВ имеют более высокие уровни натрийуретического пептида, чем пациенты с СНСФВ. В исследовании KogAHF распространенность ренальной дисфункции была выше у пациентов с СНСнФВ, чем у пациентов с СНСФВ, а СНСнФВ была связана с 1,19-кратным повышением риска ухудшения работы почек. Также была обнаружена значимая корреляция между степенью выраженности почечной дисфункции и уровнем натрийуретического пептида [104, с. 7].

Гораздо меньше известно о группе больных с СНУСФВ, которые обычно исключались из клинических испытаний. На основании результатов недавно опубликованных клинических исследований и анализа данных регистров пациенты с СНУСФВ могут составлять до четверти всех



пациентов с СН [105, с. 1609]. Несмотря на некоторое сходство в клинической картине, тяжести сопутствующих заболеваний, в целом пациенты с СНУСФВ часто характеризуются как группа пациентов с промежуточными показателями между СНСнФВ и СНСФВ. Важно заметить, что СНУСФВ ближе к СНСнФВ в отношении как более высокой распространенности КБС, так и большего риска острого коронарного события [106, с. 10]. Намного меньше сведений о кардиоренальных взаимоотношениях при СНУСФВ. Вероятно, почечная дисфункция может быть связана как с легкой систолической, так и с ДД ЛЖ. При СНУСФВ распространенность ХБП приблизительно составляет около 50%. В одном крупном исследовании, включавшем 9134 больных СН, выявлено, что почечная дисфункция играет прогностическую роль во всех трех категориях СН, но корреляция со смертностью кажется была более сильной для групп с умеренно сниженной и сниженной ФВЛЖ [107, с. 393, 108, с. 1579]. Это можно объяснить тесной связью между ХБП и более поздней стадией СН. В этих случаях как обратная, так и прямая гемодинамическая недостаточность, и нейрогормональная активация нарушают функцию почек, а ХБП, в свою очередь, способствует дальнейшему ухудшению сердечной деятельности [107, с. 393]. В недавнем исследовании влияния ХБП на показатели смертности при СНУСФВ было обнаружено, что в течение 1 года пациенты с ХБП имели значительно более высокую смертность от всех причин по сравнению с больными без нарушения функции почек [109, с. 155]. Новые исследования необходимы не только для улучшения нашего понимания влияния СНУСФВ на почечные функции, но и для определения распространенности ДД ЛЖ в этой еще не до конца изученной подгруппе больных.

В структуре СН необходимо отдельно выделить группу с СНСФВ, на долю которой приходится более половины случаев диагноза СН [6, с. 56, 110, с. 628] и ее распространенность увеличивается по сравнению с СНСнФВ [111, с. 767]. Диагноз СНСФВ остается сложным и противоречивым и

основан главным образом на неинвазивном эхокардиографическом обнаружении ДД ЛЖ и тестирования натрийуретических пептидов [112, с. 891]. Смертность в данной категории пациентов может достигать до 20%, что вероятно связано с отсутствием доказанных методов лечения [6, с. 56]. В исследовании амбулаторных пациентов с СНСФВ была высокая частота последующего развития нестабильной стенокардии по сравнению с больными СНСФВ [37, с. 618]. Все пациенты с СНСФВ демонстрируют определенную степень ДД ЛЖ, и нарушение диастолической функции считается предвестником симптоматической СНСФВ [113, с. 250]. Диастолу или фазу наполнения сердечного цикла можно разделить на две части. Во-первых, ЛЖ переходит из сокращенного в полностью расслабленное состояние. Это называется фазой «активной релаксации», поскольку релаксация кардиомиоцитов — это энергозатратный процесс. Вторая фаза диастолы называется «пассивное наполнение». Энергия не расходуется, но ЛЖ пассивно растягивается под влиянием дальнейшего наполнения. Инвазивное исследование гемодинамики показало, что пациенты с СНСФВ имели как нарушение активного расслабления, так и повышенную пассивную жесткость [8, с. 2]. При отсутствии поражения митрального клапана давление в левом предсердии отражает конечно-диастолическое давление ЛЖ. Длительное повышенное давление в левом предсердии приводит к дилатации левого предсердия, что используется в качестве маркера долгосрочной ДД ЛЖ. Пациенты с СНСФВ характеризуются увеличением объема левого предсердия в покое и сниженным его наполнением при нагрузке [8, с. 3, 114, с. 591]. Почечная дисфункция является одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний СНСФВ с распространенностью до 55% [115, с. 5, 114, с. 589]. Среди пациентов СНСФВ, включенных в исследование PARAMOUNT, было обнаружено, что почечная дисфункция, определяемая как сниженная СКФ и/или высокая микроальбуминурия, была широко распространена и была связана с ремоделированием сердца [33, с. 3448]. Кроме того, в группе

пациентов с ренальной дисфункцией отмечалось расширение левого предсердия по сравнению с группой без нарушения функции почек, что подтверждается разницей между уровнями натрийуретического пептида. Данные изменения в эхокардиографических показателях, вероятно, объясняется более длительным присутствием нарушения функции диастолы ЛЖ. В исследовании лиц СНСФВ Jain и соавт. обнаружили, что, во-первых, существует ступенчатая корреляция между снижением функции почек и ухудшением ДД ЛЖ. Во-вторых, падение СКФ было связано с повышенной смертностью, отягощением СН и частотой госпитализаций. В-третьих, наличие нарушения диастолы ЛЖ было связано с отдаленной заболеваемостью и смертностью. Более того, было показано, что изменение диастолической функции ЛЖ несет повышенный риск сердечной заболеваемости и смертности во всех диапазонах ХБП [16, с. 272]. Будущие исследования, направленные исключительно почечным исходам у больных с СНСФВ, имеют решающее значение для обеспечения оптимального лечения этой подгруппы пациентов [116, с. 436].

До сих пор нет никаких конкретных данных о диагностике КРС при СНСФВ. Выявление начала или прогрессирования КРС имеет первостепенное значение для оптимального лечения и может способствовать увеличению продолжительности жизни как больных с сохраненной ФВ ЛЖ, так и лиц с ограниченной ФВ ЛЖ [20, с. 1305]. Хотя современные исследования были сосредоточены на выявлении новых маркеров (липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов, N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаз, молекула повреждения почек-1 и интерлейкин-18), которые позволили бы ранней и более точной диагностике КРС [117, с. 7], ни один из них не утвердил свою роль в повседневной практике и пока ни один маркер не является специфическим у пациентов СНСФВ с КРС. Вероятно, это связано с тем, что новые показатели почечной дисфункции не оптимизированы для отслеживания и обнаружения снижения работы почек при СН [118, с. 26]. При анализе пациентов со стабильной СНСФВ Schrotten

и соавт. [119, с. 14] также было обнаружено, что ни один из новых биомаркеров мочи или показателей крови, кроме СКФ, на исходном уровне не может предсказать снижение функции почек.

Известно, что по мере прогрессирования тяжести СН выявляется дальнейший спад ренальной функции [120, с. 175]. Это дополнительно подтверждается обратной корреляционной связью биомаркера СН – натрийуретического пептида с показателями СКФ [121, с. 114, 122, с. 730]. Своевременная диагностика и лечение ренальной дисфункции при хронической СН позволяет достоверно снизить число случаев ее последующего прогрессирования в два раза [123, с. 80]. Более того, своевременное комплексное лечение КБС и СН позволяет достичь положительных сдвигов не только в диастолических показателях сердца, но и улучшить нарушенные фильтрационную и канальцевую способности почек [124, с. 60].

Стоит особо отметить новый маркер СН натрийуретический пептид (НУП), который синтезируется в кардиомиоцитах предсердий и желудочков в ответ на гиперволемию и их растяжения давлением. Этот гормон отвечает за повышение выделения натрия в дистальном извитом канальце нефрона и увеличение клубочковой фильтрации, предупреждая развитие гипертрофии миокарда [125, с. 102]. Данный показатель необходим для постановки диагноза СН при сомнительной эхокардиографии. В общей практике, когда эхокардиография недоступна НУП является хорошим индикатором наличия СН. Роль данного биомаркера в изменениях функции почек мало изучена. При исследовании 439 пациентов СНСФВ обнаружен экспоненциальный рост НУП со снижением СКФ [121, с. 114]. В другом наблюдении 599 пациентов с СН НУП и СКФ были обратно пропорциональны, и даже у пациентов с СКФ  $<60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> был самым сильным независимым предиктором 60-дневной смертности [126, с. 189]. В следующем анализе пациентов с СН была обнаружена значимая обратная корреляция между СКФ и уровнем НУП как у больных с СНСФВ, так и среди пациентов с СН<sub>н</sub>ФВ

[122, с. 730]. Также в данной работе наблюдалась обратная корреляция между ФВ ЛЖ и уровнем НУП, в связи с чем пациенты с СНСнФВ имели более высокие уровни данного показателя, чем пациенты с СНСФВ. Кроме того, повышенное содержание НУП тесно связано с неблагоприятным прогнозом [125, с. 103, 127, с. 2914]. В то же время динамическое снижение уровня этого гормона на фоне лечения больных СН благоприятно влияет на дальнейший прогноз таких больных [17, с. 68, 128, с. 3].

Креатинин крови является наиболее часто используемым маркером почечной функции (и повреждения), и его часто считают синонимом СКФ/почечной функции. Способность креатинина крови точно определять функции почек часто переоценивается. Уровни креатинина крови являются отражением постоянного разрушения скелетных мышц, и, поскольку он свободно фильтруется клубочками, то позволяет оценить ренальную работу путем измерения уровней в плазме. Однако имеется некоторая активная канальцевая секреция, что делает оценку деятельности почек несовершенной. Площадь поверхности тела, включая мышечную массу, более высокий возраст и женский пол влияют на соотношение между креатинином крови и почечной функцией [129, с. 2579]. Поэтому важно не полагаться исключительно на уровни креатинина крови для оценки работы почек, а оценивать СКФ по формулам на основе креатинина крови, которые дают более точную оценку.

В настоящий момент определено, что при ХБП у больных с СН в сочетании КБС, в первую очередь страдает фильтрационная способность почек, в то время как прогрессирования нарушения канальцевой работы не отмечено [130, с. 25]. Для оценки СКФ по современным данным необходимо использовать клиренсовый метод или расчетные формулы СКФ на основе уровня креатинина сыворотки крови. В настоящее время широко распространены различные формулы для оценки функции почек, которые характеризуются доступностью, простотой использования. При этом каждая формула имеет свои недостатки. Из них наихудшую точность демонстрирует

формула Кокрофта-Голта, которая фактически дает оценку клиренса креатинина, а не СКФ. Наиболее часто используемым уравнением является упрощенная формула MDRD, которая включает четыре переменных (возраст, пол, раса и креатинин крови), который демонстрирует приемлемую точность, но уступает полному уравнению MDRD, которое также включает азот мочевины крови и сывороточный альбумин. Обе формулы, однако, менее точны, чем формула СКД-EPI, которое использует только возраст, расу и креатинин крови. Последняя показала не только лучшую точность и достоверность у больных СН, но и удобство в клинической практике, так как для использования достаточно только креатинина крови [14, с. 73, 4, с. 590, 129, с. 2579].

Также одним из признаков нарушения почечной функции является альбуминурия, которая встречается у 62% пациентов ОКС и достоверно влияет на дальнейший прогноз [131, с. 41]. Альбуминурия является не только ранним маркером ренальной дисфункции, но и отражает увеличение клеточной проницаемости мембран, транспортные сдвиги в проксимальных канальцах, возрастание гемодинамической клубочковой нагрузки, присутствие дисфункции эндотелия почечных сосудов [12, с. 3]. Альбуминурия часто наблюдается у пациентов с хронической СН, как это наблюдалось в ретроспективных анализах CHARM и GISSI-HF [3, с. 1440]. При этом наличие альбуминурии было связано с почти двукратным увеличением риска сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу СН при СНСФВ. Около 30% пациентов имели альбуминурию, среди которых примерно у трети пациентов была микроальбуминурия, а еще у 10% - макроальбуминурия. Обращает на себя внимание ступенчатое увеличение риска госпитализаций по поводу СН и подъем смертности при нормо-, микро- и макроальбуминурии. В другом исследовании было отмечено, что в современной популяции СНСФВ альбуминурия может присутствовать у 16% при нормальной СКФ [33, с. 3446]. Помимо повышенной проницаемости клубочков, снижение реабсорбции в канальцах вследствие их повреждения,

вероятно, еще больше способствует развитию альбуминурии. В настоящее время повреждение канальцев все чаще выявляется у пациентов с острой и хронической СН. Данный показатель является независимым предиктором неблагоприятного прогноза (летальность и частота госпитализаций) у больных СН [132, с. 77]. В исследовании 1175 пациентов с СН Selvaraj и соавт. [133, с. 6, 134, с. 637] обнаружили, что спад альбуминурии был независимо связан с уменьшением госпитализации из-за СН и смертности от всех причин. В настоящее время неясно, является ли микроальбуминурия просто отражением общей дисфункции эндотелия микрососудов или может действовать как причинный фактор, способствующий развитию СНСФВ, вызывая повреждение эндотелия коронарных микрососудов.

Протеинурия – хорошо известный прогностический показатель для пациентов с ХБП. Многие эпидемиологические и интервенционные исследования неизменно сообщают, что увеличение протеинурии связано с риском прогрессирования ХБП, терминальной стадии почечной недостаточности и смертности у пациентов с ХБП и даже населения в целом [135, с. 436]. В исследовании пациентов с СН и ХБП выявлена, что суточная протеинурия встречалась в группе больных СН в сочетании с ХБП, в то время как в группе без сопутствующей ренальной дисфункцией протеинурии не было [136, с. 87]. Как протеинурия, так и СКФ легко оценимы и широко доступны, и поэтому их следует исследовать у всех пациентов с СН, чтобы стратифицировать их риск и своевременно оценивать эффективность лечения [137, с. 434, 15, с. 221].

В крупном исследовании CHARM у 7598 пациентов с СН оценили характеристики, исходы в разных подгруппах в зависимости от ФВ ЛЖ [138, с. 1231]. 57% пациентов были в диапазоне СНСнФВ, 17% характеризовались СНУСФВ и 26% относились к СНСФВ. Частота госпитализации, сердечно-сосудистой смертности и смерти от всех причин была схожей у пациентов с СНУСФВ и СНСФВ и была значительно ниже по сравнению с пациентами с СНСнФВ. В случае смерти от ССЗ и смертности от всех причин риск резко

снижался с увеличением ФВ до значения около 50%, после чего риск оставался неизменным. В другом анализе больных СН уровень смертности составил 3,9% для пациентов с СНСнФВ, 3,0% при СНУСФВ и 2,9% у больных СНСФВ. При этом скорректированный риск смертности неуклонно увеличивается с каждым снижением ФВ ЛЖ ниже 40% на 5–10%, но существенно не отличался в группах с ФВ ЛЖ >40% [139, с. 7].

Пациенты с хронической СН, стратифицированные по различным категориям ФВ ЛЖ, представляют собой разные фенотипы с точки зрения клинической картины, эхокардиографических показателей. Однако классификация больных с хронической СН в клинической практике является более сложной задачей, чем простая стратификация пациентов по пороговым значениям ФВ ЛЖ, поскольку эти пациенты имеют высокий риск сердечно-сосудистых и почечных осложнений, которые могут взаимодействовать на разных уровнях ФВ ЛЖ и могут влиять на прогноз больше чем ФВ ЛЖ.

В одном крупном шведском исследовании 40230 пациентов с СН [105, с. 1609] впервые была определена распространенность ХБП в разных подгруппах СН в зависимости от ФВ ЛЖ. Обнаружено, что ренальная дисфункция при СНСФВ была выше, чем при СНУСФВ и СНСнФВ (56% против 48% и 45% соответственно,  $p < 0,001$ ). Пациенты с нарушенной функцией почек чаще имели продолжительную и более тяжелую клиническую картину СН независимо от ФВ ЛЖ. У пациентов с СНСФВ и СНУСФВ было более высокое систолическое артериальное давление независимо от наличия ХБП. Уровень НУП был самым низким при СНСФВ и СНУСФВ и самым высоким при СНСнФВ. В то же время без связи с ФВ ЛЖ НУП примерно вдвое увеличивался при наличии ХБП по сравнению с ее отсутствием. Во всех категориях ФВ ЛЖ ХБП ассоциировалась с более пожилым возрастом, сопутствующими заболеваниями и тяжестью СН. В каждой группе ФВ ЛЖ пациенты с ХБП имели худшие показатели как в краткосрочном, так и в долгосрочном прогнозе. При анализе выживаемости пациентов с СНСФВ, СНУСФВ и СНСнФВ обнаружен аналогичный плохой



прогноз при наличии ХБП, тогда как в отсутствие ХБП СНСФВ имела более высокую годовую, 5-летнюю, общую и долгосрочную смертность по сравнению с СНУСФВ и СНСнФВ, что вероятно объясняется тем, что в подгруппе СНСФВ были пациенты более старшего возраста, имевшие чаще сопутствующие заболевания и подвергавшиеся госпитализации в стационар. Ограничениями в данном исследовании было определение ХБП только по СКФ, без учета альбуминурии.

В другой работе 1932 больных с СН лица с почечной дисфункцией имели более высокую смертность как в группе СНСФВ, так и в группе СНСнФВ [122, с. 733]. Что касается повторной госпитализации, пациенты с нарушением функции почек имели ее более высокую частоту по сравнению с больными без ренальной дисфункции.

Хорошо известно, что ФВ ЛЖ является независимым предиктором сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с КБС. Однако в литературе почти не сообщаются данные о восстановлении функций ЛЖ после ЧКВ у пациентов со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ. Также отсутствуют данные о связи между ЧКВ и функцией почек во всех подгруппах СН. В недавнем исследовании выявлено, что ЧКВ представляет собой эффективную стратегию для восстановления деятельности ЛЖ у пациентов с низкой ФВ ЛЖ и с умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Успешное ЧКВ у этих пациентов связано со значительным улучшением ФВ ЛЖ и других эхокардиографических показателей в среднесрочном периоде наблюдения [140, с. 245].

Следовательно, своевременная диагностика нарушения функции почек при СН и ОКС позволяет начать раннее лечение, что предупредит присоединение тяжелых кардиоренальных осложнений с уменьшением смертности и улучшением прогноза данной сложной группы больных. В этом направлении необходимы дополнительные анализы в различных категориях пациентов.

#### **1.4. Прогноз больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с сердечной недостаточностью в сочетании с хронической болезнью почек (влияние хронической болезни почек и диастолической дисфункции левого желудочка на прогноз больных с сердечной недостаточностью)**

Заболеваемость и распространенность КБС, СН и ХБП возрастают, и поэтому лучшее понимание взаимодействия между данными состояниями является обязательным для разработки оптимальных стратегий их выявления, лечения и профилактики. Почечная функция, оцениваемая по СКФ, обычно снижается на 0,5-1,0 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> в год. Прогрессирующее снижение функции почек или наличие уменьшения СКФ в любой момент времени было связано с худшими исходами во многих популяциях [141, с. 7] и влияло на дальнейшее качество жизни больных СН [142, с. 82]. В одном крупном исследовании GISSI-HF 6934 пациента с хронической СН расчетная СКФ снижалась с темпом 2,57 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> в год, и у четверти пациентов было прогрессирование ХБП. Любое снижение СКФ с течением времени было связано со значительным увеличением частоты побочных событий [141, с. 6]. Пациенты с СН с сопутствующим тяжелым нарушением функции почек имеют неблагоприятные клинические исходы в стационаре (потребность в искусственной вентиляции легких, госпитализация в отделение интенсивной терапии, сердечно-легочная реанимация, нужда в гемодиализе), более длительное пребывание в больнице и высокую внутрибольничную летальность [80, с. 254, 143, с. 49]. В крупном исследовании 50 114 больных риск госпитализации был больше на 11%, а смертность на 17% выше для пациентов с СН и ХБП по сравнению с пациентами без ХБП [144, с. 121]. При этом у больных с СН и ренальной дисфункцией по сравнению с пациентами со стабильной работой почек отмечалось относительное увеличение риска неотложной госпитализации на 50% в течение 6 месяцев. В другом большом анализе 47 716 больных с СН было выявлено, что 5-летняя вероятность смерти была выше 60% у

пациентов с умеренной дисфункцией почек и выше 80% у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью [145, с. 3]. Более того связь ХБП и неблагоприятного исхода была очевидна во всех возрастных группах, независимо от класса СН по NYHA, продолжительности СН, уровня гемоглобина и наличия или отсутствия сахарного диабета. Исходно пониженная функция почек, несомненно, важна, но динамическое ухудшение функции почек, определяемое увеличением креатинина крови с течением времени, оказалось еще более заметным предиктором неблагоприятного исхода при СН, что было подтверждено в недавнем исследовании с помощью использования частых повторных оценок функции почек у пациентов с СН [134, с. 631].

Сердечно-сосудистые нарушения, даже субклинические, часто связаны с развитием или предшествующей ХБП, которая может прогрессировать до конечной стадии почечной недостаточности и способствует дальнейшему развитию ССЗ и смертности. Независимо от течения (острая или хроническая) почечная дисфункция является сильным предиктором сердечно-сосудистых событий. Так, спад СКФ на 10 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> приводит к увеличению смертности на 30% у пациентов с ОКСБПСТ [14, с. 72]. Более того в данной группе больных наличие ренальной дисфункции вне зависимости от возраста повышает не только госпитальную летальность [146, с. 50], но и ухудшает отдаленный прогноз [147, с. 86]. В исследовании больных ОКС Sharma и соавт. [148, с. 318] выявили обратную связь с временем пребывания в стационаре и степенью выраженности ренальной дисфункции. Кроме того, почечная дисфункция имела в 7 раз больше смертей по сравнению с пациентом с нормальной работой почек. В связи с чем расчет функции почек включен в шкалу GRACE для подсчета прогноза больных ОКС [149, с. 122].

Хотя в настоящее время доказано, что препараты, используемые при СН, положительно влияют на заболеваемость и смертность, в группе пациентов СН с коморбидным нарушением функции почек эффективность

данных групп препаратов остается спорной [150, с. 7, 151, с. 906, 152, с. 332, 153, с. 168, 154, с. 665, 155, с. 1264]. Тем не менее на сегодняшний день ведутся поиск новых патогенетических методов лечения больных СНСФВ, направленных на улучшение не только почечной, но и сердечной функций [156, с. 6]. Коронарная ангиография регулярно выполняется пациентам с ухудшением признаков или симптомов СН. В своем исследовании Ferreira и соавт. [157, с. 610] определили, что пациенты, перенесшие коронарную ангиографию, имели более низкий риск первичного исхода смерти и госпитализации по поводу СН (отношение риска (ОР)=0,71, 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,57 до 0,89,  $p=0,003$ ) и смерти (ОР=0,59, 95% ДИ от 0,43 до 0,80,  $p=0,001$ ). В другом исследовании больных с СН коронарная реваскуляризация была связана с улучшением прогноза сразу после выписки, независимо от ФВ ЛЖ [37, с. 618]. Однако на сегодняшний день отсутствуют данные об эффективности ЧКВ на показатели диастолической и почечной функций у пациентов СН с коморбидной ХБП.

Пациенты с хронической почечной недостаточностью имеют чрезвычайно высокий риск развития инфаркта миокарда, СН с систолической дисфункцией, СНСФВ ЛЖ и высокий риск смерти от сердечных причин по сравнению с лицами с нормальной СКФ [158, с. 334, 159, с. 1577, 160, с. 633, 161, с. 107]. Этот повышенный риск частой и преждевременной смерти распространяется на весь спектр ХБП и увеличивается обратно пропорционально СКФ [162, с. 56]. Salim и соавт. [141, с. 429] в исследовании пациентов с СН выявили, что повторная госпитализация по поводу СН, тяжелой аритмии или ОКС чаще (30,2%) встречалась в группе с нарушением функции почек по сравнению с пациентами без ренальной дисфункции (5,3%). Смертность была выше на 13% в группе с ХБП по сравнению с 2% в группе без снижения почечной функции. Пациенты с КРС имели более высокие показатели сердечной смерти и повторной госпитализации вследствие СН, чем пациенты без КРС.

Больные с почечными заболеваниями и гипертрофией ЛЖ имеют высокую скорость коронарных событий и признаков уремии по сравнению с лицами с нормальной массой ЛЖ, а также высокую встречаемость клинической СН [164, с. 90]. Также неправильная тактика лечения больных ХБП и СН играет существенную роль в отдаленном прогнозе данной группы пациентов [165, с. 643, 166, с. 113]. При ХБП использование некоторых препаратов для лечения СН является сложной задачей, главным образом вследствие ослабления их эффективности и повышенного риска ухудшения функции почек [167, с. 115, 168, с. 2]. Следовательно, поиск баланса между оптимизацией сердечных и почечных исходов — это реальный вопрос в повседневной клинической практике.

### **Резюме**

Нарушение функции почек является независимым фактором риска ССЗ, и большинство пациентов умирают из-за ССЗ, чем вследствие прогрессирования до терминальной почечной недостаточности. Этот риск увеличивается по мере ухудшения степени почечной дисфункции. Раннее выявление пациентов с ХБП имеет ключевое значение, поскольку профилактика значительно эффективнее лечения. Помимо традиционных, новые факторы риска, свойственные ХБП, приводят к раннему и быстрому прогрессированию ССЗ. Для диагностики данных предикторов доступен ряд неинвазивных и инвазивных тестов, но полезность каждого из них у пациентов с ХБП все еще остается неопределенной.

Ишемия миокарда играет ключевую роль в развитии сердечной недостаточности и может оказывать значительное влияние на почечную функцию через ДД ЛЖ. В клинической практике часто возникают трудности в проведении регулярной коронарной ангиографии у всех пациентов с СН, что ограничивает возможности полноценного обследования. В результате многие исследования имеют ретроспективный характер, опираясь

преимущественно на данные историй болезни, ЭКГ и неинвазивные стресс-тесты.

Несмотря на обширные исследования, посвященные нарушениям почечной функции при СН, недостаточно данных, которые бы связывали степень выраженности диастолической дисфункции левого желудочка с изменениями в функции почек у больных ОКСБПСТ.

## **ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Контингент обследованных лиц и общая характеристика работы**

#### **2.1.1. Объект исследования**

Обследованы 138 пациентов ОКСБПСТ, поступивших в отделение ургентной кардиологии НЦКиТ имени академика Мирсаида Миррахимова. Из них 37 больных ОКСБПСТ без СН с фракцией выброса левого желудочка 50-60%, 35 больных ОКСБПСТ с симптомами СНСФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ , 34 пациента ОКСБПСТ с признаками СНУСФВ ЛЖ 41-49%, и 32 больных ОКСБПСТ с симптомами СНСнФВ ЛЖ  $< 40\%$ . Все больные были обследованы в рамках комплексной программы, которая включала сбор анамнеза, объективных данных, а также проведение лабораторных и инструментальных исследований. В анализ включались больные ОКСБПСТ, не старше 75 лет, мужского и женского пола, подписавшие добровольное информированное согласие для исследования.

#### **2.1.2. Предмет исследования**

*Критерии включения в исследование:*

- Клинические симптомы ОКСБПСТ;
- Преходящая депрессия сегмента ST;
- Данные ЭХОКГ (расширение левого предсердия, диастолическая дисфункция левого желудочка);
- Натрийуретический пептид (NT-proBNP)  $> 125$  пг/мл.

*Критерии исключения из исследования:*

- Перенесшие ранее острый инфаркт миокарда;
- Миокардиты;
- Патологии со стороны клапанной структуры сердца;
- Печеночная недостаточность;

- Гипертрофия стенок левого желудочка;
- Сахарный диабет;
- Гломерулонефриты;
- Стеноз почечных артерий;
- Вторичные формы АГ.

Постановка диагноза ОКСБПСТ осуществлялась по следующим показателям (Рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению острых коронарных синдромов, 2023г.) [169, с. 11]:

- Клинические симптомы нестабильной стенокардии;
- Преходящие депрессии сегмента ST;
- Нормальные уровни тропонина;

Подтверждение диагноза СН совершалось по нижеприведенным критериям (Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, 2021г.) [1, с. 132]:

- Клинические симптомы и признаки СН: одышка, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, усталость, утомляемость, отеки нижних конечностей и/или брюшной полости), увеличение массы тела, учащенное дыхание и сердцебиение, акроцианоз, влажные мелкопузырчатые хрипы в легких;
- Данные ЭХОКГ (расширение левого предсердия, диастолическая дисфункция левого желудочка);
- Повышение уровня натрийуретического пептида (NT-proBNP) более 125 пг/мл.

Наличие диастолической дисфункции ЛЖ диагностировали согласно критериям рекомендаций Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации от 2016г. [45, с. 290]:

*Нарушение релаксации* левого желудочка (легкая степень ДД ЛЖ):



- Максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (E)  $\leq$  50 см/сек;
- Отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к позднему (E/A)  $\leq$  0,8;
- Время замедления пика E (DT)  $\geq$  200 мс;
- Фаза изоволюметрического расслабления (IVRT)  $\geq$  100 мс.

*Псевдонормальный тип ДД ЛЖ (умеренная степень ДД ЛЖ):*

- Отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к позднему (E/A) от 0,8 до 2;
- Отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (E/e')  $>$  14;
- Индекс объема левого предсердия (ЛП)  $>$  34 мл/м<sup>2</sup>;
- Время замедления пика E (DT) от 160 до 200 мс;
- Фаза изоволюметрического расслабления (IVRT) от 60 до 100 мс.

Измерение скорости трикуспидальной регургитации не проводилось, так как для диагностики псевдонормального типа ДД ЛЖ достаточно положительных критериев отношения E/e' и индекса объема левого предсердия.

*Рестриктивный тип ДД ЛЖ (тяжелая степень ДД ЛЖ):*

- Отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к позднему (E/A)  $\geq$  2;
- Отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (E/e')  $>$  14;
- Индекс объема левого предсердия (ЛП)  $>$  34 мл/м<sup>2</sup>;
- Время замедления пика E (DT)  $\leq$  160 мс;
- Фаза изоволюметрического расслабления (IVRT)  $\leq$  60 мс.

Нарушение функции почек определяли при наличии одного из следующих показателей [102, с. 137]:

- Расчетная скорость клубочковой фильтрации  $<$  60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>;

- Суточная экскреция альбумина >30 мг/сут;
- Суточная экскреция белка >150 мг/сут.

### **2.1.3. Группы больных**

*Первая группа (n=37):* ОКСБПСТ без СН.

- 1-я подгруппа (n=16) без ДД ЛЖ;
- 2-я подгруппа (n=21) с нарушением релаксации ЛЖ.

*Вторая группа (n=35):* ОКСБПСТ с СНСФВ ЛЖ (>50%).

- 1-я подгруппа (n=20) с нарушением релаксации ЛЖ;
- 2-я подгруппа (n=15) с псевдонормальным типом ДД ЛЖ.

*Третья группа (n=34):* ОКСБПСТ с СНУСФВ ЛЖ (41-49%).

- 1-я подгруппа (n=11) с нарушением релаксации ЛЖ;
- 2-я подгруппа (n=23) с псевдонормальным типом ДД ЛЖ.

*Четвертая группа (n=32):* ОКСБПСТ с СНС<sub>n</sub>ФВ ЛЖ (<40%).

- 1-я подгруппа (n=17) с псевдонормальным типом ДД ЛЖ;
- 2-я подгруппа (n=15) с рестриктивным типом ДД ЛЖ.

### **2.2. Дизайн исследования**

Открытое проспективное контролируемое исследование больных ОКСБПСТ без и с хронической СН с сохраненной, умеренно сниженной и сниженной ФВ ЛЖ (рисунок 2.1). Клинический анализ проводился при поступлении в стационар. В дальнейшем обследования выполнены на третий месяц заболевания.

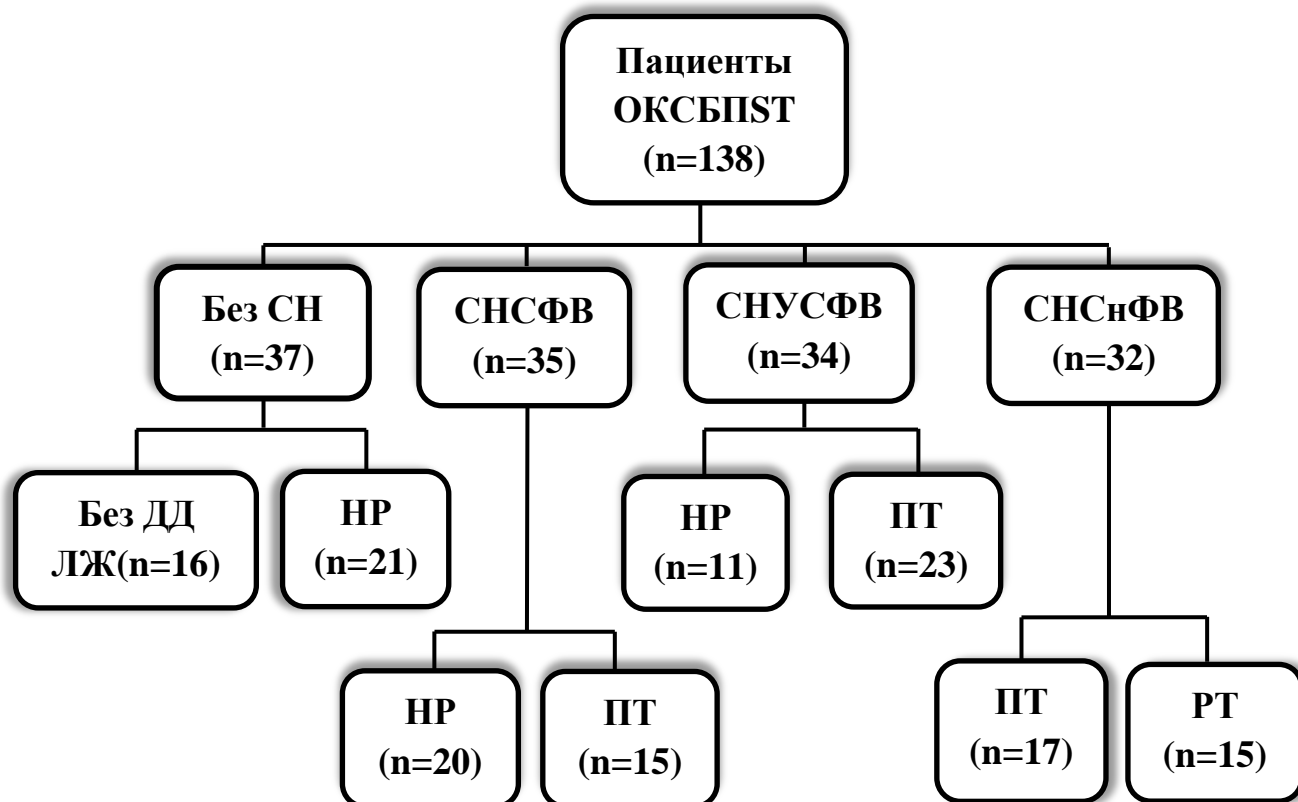


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Примечания:

1. ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка
2. НР – ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации
3. ПТ – псевдонормальный тип ДД ЛЖ
4. РТ – рестриктивный тип ДД ЛЖ

## 2.2. Проведенное лечение

Все больные получали антиагреганты [аспирин в первый прием 250 мг разжевать (на догоспитальном этапе), затем по 100-125 мг внутрь, (клопидрогрель 300 мг первая доза, затем по 75 мг/сутки)], антикоагулянты (нефракционированный гепарин болюсно в дозе 60 МЕ/кг с последующей инфузией 12-15 МЕ/кг/ч), нитроглицерин (в/в капельно 10-50 мкг/мин 24 часа под контролем ЧСС и АД), ингибиторы АПФ (эналаприл по 10-20 мг/сутки), бета-блокаторы (бисопролол 1,25-5 мг/сут с титрованием до достижения целевых значений ЧСС) и статины (аторвастатин 80 мг/с).

Группы пациентов по полу, возрасту, систолическому и диастолическому АД не имели статистических различий (табл. 2.1.).

Таблица 2.1. – Основные характеристики исследованных пациентов

Параметр	1-я группа (n=37)	2-я группа (n=35)	3-я группа (n=34)	4-я группа (n=32)	$P_{anova}$
Пол (женский)	19 (51%)	18 (51%)	17 (50%)	16 (50%)	0,99
Возраст, лет	64,1±2,7	63,2±2,8	65,5±1,7	66,5±1,7	0,23
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	30,5±2,2	30,3±1,6	30,6±1,4	30,4±1,6	0,4
Систолическое АД, мм рт.ст.	130 (128; 134,5)	131 (128; 134)	131 (129; 135)	130 (128; 134)	0,095
Диастолическое АД, мм рт.ст.	80,9±3,2	82,3±4,5	82,5±3,8	82,6±4,1	0,378
ЧСС (уд. в мин.)	75 (70,5; 80)	74 (72; 80)	79 (76; 82)	86 (84; 90)	<0,0001
Гемоглобин, г/л	131 (127; 138)	133 (128; 137)	132 (128; 135)	129 (125; 134)	0,27
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,46 (2,28; 2,99)	2,39 (2,16; 3,17)	2,54 (2,13; 3,08)	2,51 (2,36; 3,61)	0,061
Тропонин I, нг/мл	0,1 (0;0,1)	0,1 (0; 0,2)	0,1 (0; 0,2)	0,1 (0; 0,2)	0,41
NTproBNP, пг/мл	31,765 (9,29; 57,708)	335,567 (250,381; 421,586)	695,896 (613,478; 796,853)	1547,156 (1386,391; 1927,933)	<0,0001

Примечания:

1. АД-артериальное давление;
2. ЧСС-частота сердечных сокращений;
3. достоверность различий для параметра ЧСС:  $p_{1-2}=0,1$ ,  $p_{1-3}<0,0001$ ,  $p_{1-4}<0,0001$ ,  $p_{2-3}=0,009$ ,  $p_{2-4}<0,0001$ ,  $p_{3-4}<0,0001$ ;
4. достоверность различий для параметра NTproBNP:  $p_{1-2}<0,0001$ ,  $p_{1-3}<0,0001$ ,  $p_{1-4}<0,0001$ ,  $p_{2-3}=0,001$ ,  $p_{2-4}<0,0001$ ,  $p_{3-4}<0,0001$ ;
5. 1 - 1 группа, 2 - 2 группа, 3 - 3 группа, 4 - 4 группа.

Исследование проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и Хельсинской декларации. Протокол исследования был утвержден Этическим комитетом Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова. Перед включением в исследование все участники подписали письменное информированное согласие.

### **2.3. Методы исследования**

Всем 138 больным в соответствии с поставленными задачами было выполнено клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, стандартное измерение АД, измерение суточного диуреза, общий анализ основных показателей крови, мочи, биохимический анализ крови, с обязательным определением уровня креатинина с дальнейшим анализом СКФ по формуле СКД EPI, уровней мозгового натрийуретического пептида, альбумина и белка в суточной моче, проводили ЭКГ и трансторакальную эхокардиографию. Взятие крови для анализа осуществлялась из локтевой вены не ранее чем через 12 часов после последнего приема пищи. Большинству больных (84 из 138 пациентов) проведена коронарная ангиография.

#### **2.3.1. Определение почечной функции**

Для оценки функции почек у всех пациентов были рассчитана скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI (модификация 2021г.) [170, с. 1738]:

$$\text{СКФ} = 142 \times \min(\text{SCr}/k, 1)^a \times \max(\text{SCr}/k, 1)^{-1.200} \times 0,9938^{\text{возраст}} \times 1,012 \text{ [если женщина]}$$

- SCr – уровень креатинина крови (мг/дл);
- Переменная k имеет следующие значения в зависимости пола: женщины = 0.7; мужчины = 0.9;

- Переменная  $\alpha$  имеет следующие значения в зависимости от пола:  
женщины = -0.241 или мужчины = -0.302.

Альбуминурия и протеинурия определялись количественно в моче, собранной в течение 24 часов. Сбор мочи проводился после тщательного туалета наружных половых органов. Суточную экскрецию белка в моче исследовали традиционным методом с сульфосалициловой кислотой на фотоэлектрокалориметре. Альбуминурию в суточной моче анализировали иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе AU-480 «Beckman Coulter Inc.» (Япония).

### **2.3.2. Электрокардиография**

ЭКГ регистрировали в 12 стандартных отведениях на трех канальном аппарате ЭКЗТ-01-“Р-Д” (Россия): три стандартных (I,II,III), три усиленных (AVR,AVF,AVL) и шесть грудных (V1-V6) отведений. Запись проводилась на термобумаге со скоростью 25 мм/с, с амплитудой контрольного милливольты 10 мм.

### **2.3.3. Трансторакальная эхокардиография**

Всем пациентам проводилась трансторакальная ЭхоКГ с импульсно-волновой, цветной доплерографией на аппаратах MINDRAY (КНР), Philips iE33 xMATRIX (США) с помощью датчиков частотой 3,5 МГц. Размеры камер сердца и параметры внутрисердечной гемодинамики оценивались в соответствии с общепринятыми стандартами, установленными Американской Ассоциацией специалистов по эхокардиографии.

Исследование проводилось с использованием стандартных положений из парастернального и апикального доступов, охватывающих как короткую, так и длинную оси левого желудочка. В каждой позиции регистрировалось 6-8 сердечных циклов, которые сохранялись на флеш-карту. Для точного определения фаз сердечного цикла одновременно выполнялась запись второго стандартного отведения ЭКГ. Оценка диастолической функции ЛЖ

выполнялась с использованием доплерэхокардиографии в два этапа: на первые сутки и через три месяца после начала заболевания. Исследование выполнялось в дуплекс-режиме с верхушечным доступом в четырехкамерной позиции. Определены следующие параметры:

*Систолические показатели:*

- Конечный систолический размер ЛЖ (КСР, см) — измеряется в момент максимального сокращения ЛЖ;
- Конечный систолический объем ЛЖ (КСО, мл<sup>3</sup>) — объем ЛЖ в конце систолы;
- Индексированный конечный систолический объем ЛЖ (иКСО, мл<sup>3</sup>/м<sup>2</sup>) — конечный систолический объем ЛЖ, индексированный по площади поверхности тела;
- Фракция выброса ЛЖ по Simpson (ФВ ЛЖ, %) — процент от объема, выбрасываемого из ЛЖ в систолу;
- Конечно-систолическая площадь ПЖ (КСП ПЖ, см<sup>2</sup>) — площадь правого желудочка в конце систолы;
- Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE, мм) — амплитуда движения кольца трикуспидального клапана в систолу.

*Диастолические показатели:*

- Размер левого предсердия в диастолу (ЛП, см) — измеряется в диастолу, когда ЛП полностью наполняется кровью;
- Конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР, см) — размер ЛЖ в момент, когда он максимально наполнен в конце диастолы;
- Конечный диастолический объем ЛЖ (КДО, мл<sup>3</sup>) — объем ЛЖ в конце диастолы;
- Индексированный конечный диастолический объем ЛЖ (иКДО, мл<sup>3</sup>/м<sup>2</sup>) — конечный диастолический объем ЛЖ, индексированный по площади поверхности тела;

- Конечная диастолическая площадь ПЖ (КДП ПЖ, см) — площадь правого желудочка в конце диастолы;
- Изменение фракции площади ПЖ (ИФП ПЖ, %) — изменение площади правого желудочка в ходе сердечного цикла;
- Максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е, см/с) — скорость наполнения ЛЖ в фазе ранней диастолы;
- Максимальная скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ (А, см/с) — скорость наполнения ЛЖ в фазе поздней диастолы;
- Отношение скорости раннего к позднему диастолическому наполнению ЛЖ (Е/А, единицы) — показатель, отражающий соотношение фаз наполнения;
- Время замедления пика Е (DT, мс) — время замедления скорости наполнения ЛЖ, характеризующее расслабление миокарда;
- Фаза изоволюметрического расслабления ЛЖ (ФИВР, мс) — интервал между закрытием аортального клапана и началом трансмитрального кровотока;
- Фаза изоволюметрического сокращения ЛЖ (ФИМС, мс) - интервал между окончанием трансортального и началом трансмитрального кровотока;
- Скорость движения фиброзного кольца митрального клапана ( $e'$  medial, см/с) — показатель, отражающий степень расслабления ЛЖ в диастолу;
- Отношение Е к  $e'$  ( $E/e'$ , единицы) — показатель, характеризующий соотношение скорости наполнения ЛЖ и движения фиброзного кольца митрального клапана.

*Недиастолические показатели:*

- Глобальная внутривентрикулярная асинхрония (ГВЖА, мс) — разница во времени между максимальным сокращением межжелудочковой перегородки и задней стенкой ЛЖ. Если разница превышает 130 мс, это является маркером глобальной асинхронии.



- Межжелудочковая асинхрония (МЖА, мс) — разница между интервалами от точки Q на ЭКГ до начала аортального и легочного кровотока. Асинхрония считается значимой, если разница более 40 мс.

#### **2.3.4. Коронарная ангиография**

Коронарная ангиография проводилась на аппарате Toshiba. Контрастное вещество – визипак-320. Под местной анестезией 2%-2,0 мл раствора лидокаина по Сильдингеру проводилась пункция правой лучевой артерии. Интрадьюсер: 6F. Коронароангиография: ЛКА: катетер JL 3,5 5F, ПКА: катетер JR 3,5 5. ЛКА: Wiseguide JR 3,5 6F. После окончания процедуры накладывалась тугая асептическая повязка.

При визуальном анализе коронарной ангиографии оценивались следующие коронарные артерии и их ветви: левая коронарная артерия, правая межжелудочковая артерия, огибающая артерия, правая коронарная артерия. Оценивалось количество пораженных артерий. Шкала SYNTAX рассчитывалась как сумма индивидуальных баллов за каждое отдельное поражение, определяемое как обструкция  $\geq 50\%$  в сосудах диаметром  $\geq 1,5$  мм. Шкала SYNTAX была рассчитана с использованием специального программного обеспечения для всех пациентов, перенесших коронарную ангиографию (доступно по адресу <https://syntaxscore.org/calculator/syntaxscore/frameset.htm>).

#### **2.4. Оценка клинического течения болезни**

Наблюдение за клиническим течением болезни проводилось в течение трех месяцев. Трехмесячное ограничение в качестве временного параметра определения ХБП было выбрано потому, что в данные сроки острые варианты развития дисфункции почек, как правило, завершаются выздоровлением или приводят к очевидным клинико-морфологическим признакам хронизации процесса. В соответствии с определением, для диагностики ХБП необходимо подтверждение снижения расчетной СКФ  $< 60$

мл/мин/1,73м<sup>2</sup> или наличия маркеров повреждения почек при повторных исследованиях, как минимум, в течение трех месяцев. Нарушения должны присутствовать в течение трех или более месяцев, чтобы быть уверенным, что острые обратимые явления не являются причиной низкой СКФ или аномалий мочи (например, острой почечной недостаточности на фоне истощения внутрисосудистого объема или инфекции мочевыводящих путей). Клиническое исследование осуществлялось с момента поступления в стационар до 7 дней – ежедневно. В дальнейшем осмотр проводился на 3-й месяц заболевания. Оценивались следующие конечные точки: развитие хронической болезни почек, прогрессирование сердечной недостаточности, рецидивы острого коронарного синдрома, повторная госпитализация.

## **2.5. Статистическая обработка результатов исследования**

Для расчета данных описательной статистики применялось программное обеспечение SPSS (IBM Inc., США, 23-я версия). Количественные переменные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Для оценки значимости переменных рассчитывался 95% доверительный интервал. Для определения нормальности распределения использовались тесты Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для оценки различия двух средних значений применялся t критерий. В случае отсутствия нормального распределения переменных применялись непараметрические методы исследования, результаты которых представлены как медиана (25 и 75 квартили): для сравнения двух независимых выборок использовался критерий Манна-Уитни, для связанных переменных применялся критерий Вилкоксона. Переменные в четырех группах сравнивались с использованием дисперсионного анализа (ANOVA). Качественные признаки сравнивались с использованием Хи<sup>2</sup>-критерия. Для оценки связи между двумя переменными применялся коэффициент корреляции Пирсона, если распределения было нормальными. Для распределений, не являющихся нормальными, использовался коэффициент корреляции Спирмена. Влияние двух и более

предикторов на критерий оценивали с помощью множественного линейного регрессионного анализа. Для сравнения групп с различными формами сердечной недостаточности применялся критерий Краскела – Уоллиса с последующими апостериорными попарными сравнениями по критерию Манна – Уитни с поправкой Бонферони. Различия статистически значимыми считались при  $p < 0,05$ .

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕКМЕНТА ST С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ, УМЕРЕННО СНИЖЕННОЙ И СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЯ ДИАСТОЛЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

#### **3.1. Работа почек и ее взаимосвязь с диастолической дисфункцией левого желудочка у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в отсутствии сердечной недостаточности**

ДД ЛЖ является прогностическим фактором развития СН и общей смертности. При КБС первым нарушением сердечной функции является ДД ЛЖ [43, с. 236]. Бессимптомная ДД ЛЖ диагностируется с помощью доплеровской ЭХОКГ и может иметь место при отсутствии признаков или симптомов застойной СН или систолической дисфункции.

Исследование результатов группы пациентов ОКБПСТ в отсутствии СН выявило, что ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации встречалась в 56,7% случаев. Частота встречаемости данного типа ДД ЛЖ в нашем исследовании отличалась от работы Сумина и соавт. [61, с. 57], в которой определено, что среди пациентов КБС распространенность ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации может достигать 68%. Большое число больных с ДД ЛЖ в предыдущей работе объясняется тем, что исследователи анализировали также пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ.

При дальнейшей оценке результаты функции почек между подгруппами значительно различались. Так у пациентов без ДД ЛЖ вообще не отмечались нарушения в почечной функции. В то же время при наличии ДД ЛЖ наблюдались ухудшения в работе почек у 76,2%±9,3% (95% ДИ 58,6%; 93,8%), а у 23,8%±9,3% (95% ДИ 6,2%; 41,4%) больных ренальные

функции были в пределах нормы ( $p < 0,0001$ ) (рисунок 3.1). При подробном анализе почечной функции обнаружено, что уровни СКФ, СМАУ и СЭБ достоверно отличались между больными без и в присутствии ДД ЛЖ (табл. 3.1.). СКФ не была нарушена в обеих подгруппах пациентов, но отмечено ее достоверное снижение до  $65,19 \pm 2,16$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  у больных с ДД ЛЖ по сравнению с первой подгруппой –  $76,25 \pm 4,46$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  ( $p < 0,0001$ ).

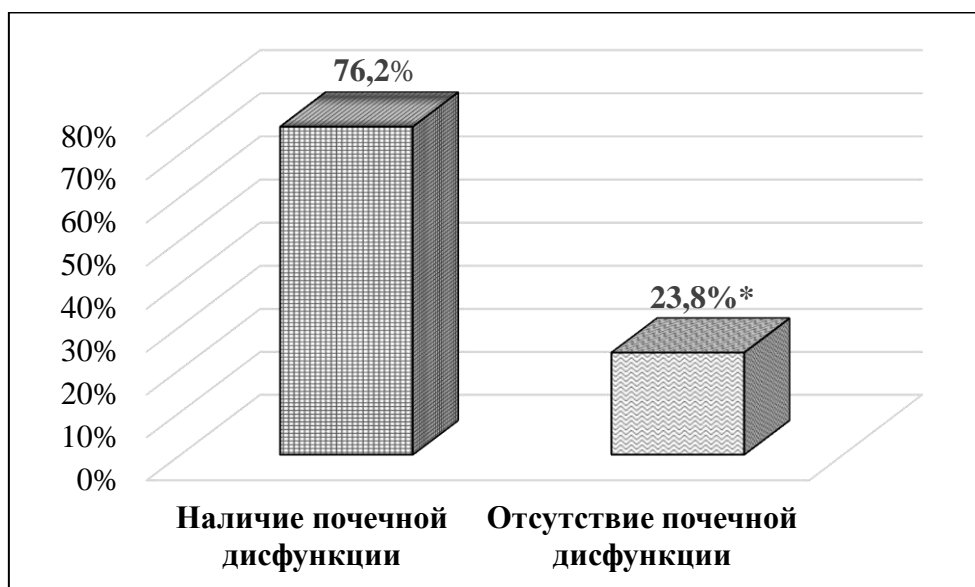


Рисунок 3.1 – Частота почечной дисфункции у больных ОКСБПСТ при наличии ДД ЛЖ

Примечание: \* - достоверность различий,  $p < 0,0001$

Также выяснили, что пациенты из второй подгруппы имели более высокие показатели СМАУ –  $32,03 \pm 5,49$  мг/сут в отличие от больных без ДД ЛЖ –  $11,82 \pm 6,58$  мг/сут ( $p < 0,0001$ ). Одновременно, обнаружили достоверные различия и в уровнях суточной протеинурии ( $71,94 \pm 10,09$  мг против  $36,39 \pm 16,54$  мг,  $p < 0,0001$ ). Как видно, даже легкие изменения в функции почек начинают происходить при ДД ЛЖ, которая является следствием ишемии миокарда. Результаты нашей работы соотносятся с данными зарубежных исследователей. Так в исследовании Xhakollari и соавт. [52, с. 290] обнаружено, что начальные сдвиги ренальной функции связаны с ЭХОКГ показателями диастолической функции у больных без СН.

Таблица 3.1. – Показатели систолической, диастолической и почечной функций у больных ОКСБПСТ без сердечной недостаточности

Показатели	1-я подгруппа (n=16)	2-я подгруппа (n=21)	p
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	76,25±4,46	65,19±2,16	<0,0001
СМАУ, мг/сут	11,82±6,58	32,03±5,49	<0,0001
СЭБ, мг/сут	36,39±16,54	71,94±10,09	<0,0001
NTproBNP, пг/мл	24,119±6,029	24,128±5,265	0,386
ЛП, см	3,1±0,27	3,1±0,32	0,889
иОЛП, мл/м <sup>2</sup>	28,9±2,9	30,6±1,9	0,04
КДР ЛЖ, см	4,62±0,42	4,48±0,35	0,294
КСР ЛЖ, см	3,17±0,32	3,19±0,24	0,773
КДО ЛЖ, мл <sup>3</sup>	123,67±13,95	139,56±8,15	<0,0001
иКДО ЛЖ, мл <sup>3</sup> /м <sup>2</sup>	53,27±13,88	68,88±6,61	<0,0001
КСО ЛЖ, мл <sup>3</sup>	50,84±13,35	62,11±6,44	0,005
иКСО ЛЖ, мл <sup>3</sup> /м <sup>2</sup>	24,66±2,37	26,78±3,04	0,027
E ЛЖ, см/с	80,87±6,56	46,67±1,71	<0,0001
A ЛЖ, см/с	57,75±8,91	61,96±6,39	0,1
Отношение E/A, ед	1,4 (1,2; 1,5)	0,7 (0,7; 0,8)	<0,0001
e' medial, см/с	12,72±1,86	6,83±1,85	<0,0001
Отношение E/e', ед	6,47±0,81	7,38±2,14	0,085
DT ЛЖ, мс	180,43±9,0	220,87±11,03	<0,0001
ФИВР, мс	78,81±5,05	115,08±7,13	<0,0001
ФИВС, мс	37,71±2,99	38,53±4,09	0,507
ФВ ЛЖ, %	61,81±4,23	57,57±7,73	0,044
КДП ПЖ, см <sup>2</sup>	19,75±5,21	19,26±4,34	0,756
КСП ПЖ, см <sup>2</sup>	9,86±2,26	10,69±2,76	0,336
ИФП ПЖ, %	41,14±7,17	42,34±5,07	0,555
ТАPSE, мм	19,6±1,5	18,5±1,3	0,239
МЖА мс	34,33±2,32	33,27±2,23	0,169
ГВЖА, мс	82,56±4,06	82,44±2,70	0,916

Примечание: p - достоверность различий

При корреляционном анализе связи между показателями диастолической и почечными функциями, как показано в табл. 3.2.,

определили, что ренальные индикаторы (СКФ, СМАУ и суточная протеинурия) были достоверно взаимосвязаны от параметров диастолической функций ЛЖ. Так, выявили значимую корреляцию почечной дисфункции с максимальной скоростью раннего диастолического наполнения ЛЖ, отношением скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к позднему, скоростью движения фиброзного кольца митрального клапана, а также фазой изоволюметрического расслабления ЛЖ ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 3.2. – Взаимосвязь между показателями почечной и диастолической функций сердца

Показатели	СКФ	СМАУ	СЭБ
Е ЛЖ	$r=0,716$ ( $p < 0,0001$ )	$r=-0,713$ ( $p < 0,0001$ )	$r=-0,713$ ( $p < 0,0001$ )
Е/А ЛЖ	$r=0,818$ ( $p < 0,0001$ )	$r=-0,729$ ( $p < 0,0001$ )	$r=-0,739$ ( $p < 0,0001$ )
e' medial	$r=0,725$ ( $p < 0,0001$ )	$r=-0,832$ ( $p < 0,0001$ )	$r=-0,822$ ( $p < 0,0001$ )
ДТ ЛЖ	$r=-0,766$ ( $p < 0,0001$ )	$r=0,785$ ( $p < 0,0001$ )	$r=-0,804$ ( $p < 0,0001$ )
ФИВР	$r=-0,804$ ( $p < 0,0001$ )	$r=0,837$ ( $p < 0,0001$ )	$r=0,677$ ( $p < 0,0001$ )

Дальнейший анализ показал, что ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации является прогностически значимым предвестником почечной дисфункции у больных ОКСБПСТ – отношение шансов (ОШ) 48,0 при 95% доверительном интервале (ДИ) 5,0; 459,8 ( $p < 0,0001$ ). Однако в связи с высоким разбросом 95% ДИ требуются дополнительные исследования в больших группах выборки, чтобы определить более точную прогностическую величину ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации.

На следующем этапе работы для уточнения основных показателей ДД ЛЖ, влияющих на почечную функцию у больных ОКСБПСТ в отсутствие СН был подсчитан множественный линейный регрессионный анализ (табл. 3.3.). Коэффициент детерминации  $R^2$  в наших моделях достиг очень высоких значений, что свидетельствует о том, что они эффективно объясняют вариации ренальной функции. Выявлено, что факторами, существенно влияющими на уровень СКФ ( $R^2=72,0\%$ ), оказались максимальная скорость

раннего диастолического наполнения ЛЖ ( $p < 0,041$ ) и отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к позднему ( $p < 0,047$ ).

Таблица 3.3. – Линейный регрессионный анализ показателей, влияющих на СКФ, СМАУ и СЭБ

	Зависимая переменная					
	СКФ $R^2=72,0\%$		СМАУ $R^2=78,8\%$		СЭБ $R^2=76,6\%$	
Независимая переменная	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>
Е ЛЖ	0,161	0,041				
Отношение Е/А	7,837	0,047	-18,255	0,0001		
<i>e'</i> medial			-1,280	0,011	-6,326	0,0001
Отношение Е/ <i>e'</i>					-3,242	0,03
ФИВС					1,156	0,035

Примечания:

1.  $R^2$  - коэффициент детерминации;
2. *B* - коэффициент регрессии;
3. *p* - достоверность различий

Показатели СМАУ ( $R^2=78,8\%$ ) достоверно изменяли отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к позднему ( $p < 0,0001$ ) и скорость движения фиброзного кольца митрального клапана ( $p < 0,011$ ). Одновременно заметное влияние на СЭБ ( $R^2=76,6\%$ ) оказывали скорость движения фиброзного кольца митрального клапана ( $p < 0,0001$ ), соотношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и скорости движения фиброзного кольца митрального клапана ( $p < 0,03$ ), а также время изоволюметрического сокращения ЛЖ ( $p < 0,035$ ).

Аномальное расслабление ЛЖ нарушает наполнение ЛЖ, что приводит к уменьшению диастолического объема ЛЖ и сопутствующего ударного объема. Следовательно, при частоте сердечных сокращений в пределах нормального диапазона сердечный выброс может снижаться. Таким образом, можно предположить, что снижение функции почек, наблюдаемое у пациентов с ДД ЛЖ, было связано со снижением почечной перфузии.



На третьем месяце заболевания на фоне лечения обнаружилось, что у больных ОКСБПСТ с ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации произошла нормализация работы диастолы ЛЖ (табл. 3.4.).

Таблица 3.4. – Показатели систолической, диастолической и почечной функций у больных ОКСБПСТ без СН на третьем месяце

Показатели	1-я подгруппа (n=16)	2-я подгруппа (n=21)	p
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	77,45±3,79	71,00±2,89	<0,0001
СМАУ, мг/сут	8,68±2,74	10,07±3,09	0,166
СЭБ, мг/сут	39,62±11,64	41,60±8,72	<0,0001
ЛП, см	3,09±0,22	3,09±0,26	0,999
иОЛП, мл/м <sup>2</sup>	29,29±2,5	30,5±1,3	0,085
КДР ЛЖ, см	4,64±0,35	4,47±0,29	0,138
КСР ЛЖ, см	3,14±0,24	3,18±0,18	0,593
КДО ЛЖ, мл <sup>3</sup>	122,05 (99,53; 131,25)	136,40 (131,2; 144,20)	<0,0001
иКДО ЛЖ, мл <sup>3</sup> /м <sup>2</sup>	54,03±13,26	68,19±5,60	<0,0001
КСО ЛЖ, мл <sup>3</sup>	57,98±11,28	61,90±6,32	0,224
иКСО ЛЖ, мл <sup>3</sup> /м <sup>2</sup>	25,76±2,49	29,98±3,18	<0,0001
Е ЛЖ, см/с	77,25±6,07	63,52±9,23	<0,0001
А ЛЖ, см/с	58,75±11,28	55,76±4,82	0,333
Отношение Е/А, ед	1,37±0,17	1,13±0,21	<0,0001
e' medial, см/с	12,25±1,34	10,95±1,59	0,013
Отношение Е/e', ед	6,34±0,56	5,85±0,76	0,035
DT ЛЖ, мс	179,92±7,27	183,09±17,00	0,45
ФИВР, мс	79,50±4,27	80,52±4,36	0,481
ФИВС, мс	38,99±3,84	38,76±2,79	0,833
ФВ ЛЖ, %	62,50 (59,25; 64,75)	56,0 (54,0; 58,5)	<0,0001
КДП ПЖ, см <sup>2</sup>	19,75±4,73	19,03±3,99	0,618
КСП ПЖ, см <sup>2</sup>	9,46±2,32	10,70±2,34	0,118
ИФП ПЖ, %	40,19±7,41	41,48±4,23	0,508
ТАРСЕ, мм	16,94±0,99	17,38±0,87	0,157
МЖА, мс	33,75±2,12	33,23±2,08	0,463
ГВЖА, мс	82,02±3,82	82,57±2,38	0,589

Примечание: p - достоверность различий

При улучшении функции ЛЖ произошел сдвиг работы почек также в положительную сторону. СКФ в подгруппе пациентов с ДД ЛЖ через три месяца (рисунок 3.2) составила  $71,00 \pm 2,89$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  против  $65,19 \pm 2,16$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  в первые сутки заболевания ( $p < 0,0001$ ).

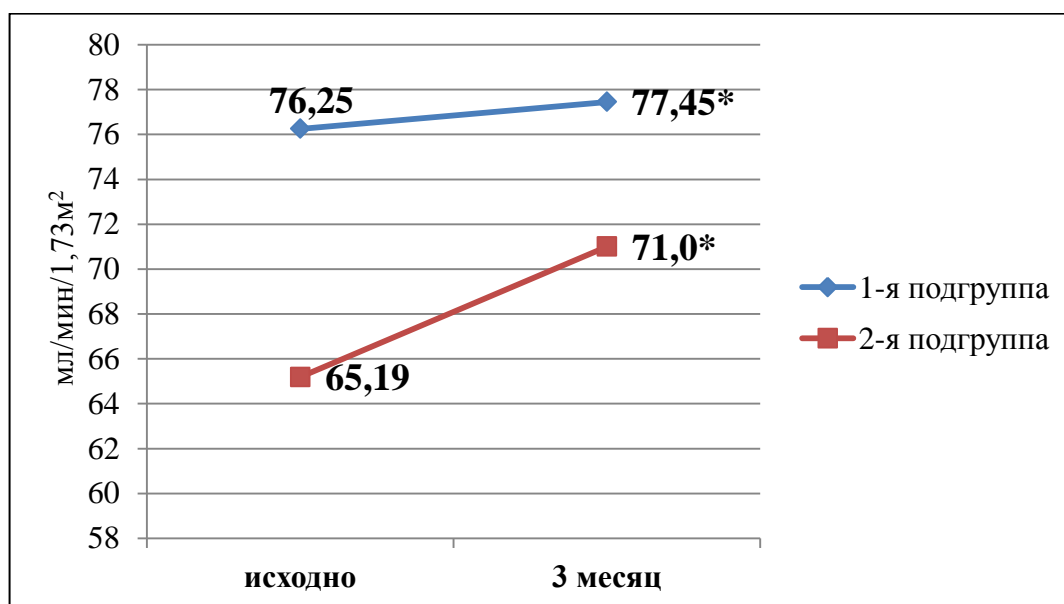


Рисунок 3.2 – Показатели СКФ у пациентов ОКСБПСТ на 3 месяц

Примечание: \* - достоверность различий,  $p < 0,0001$

Также во второй подгруппе больных почти трехкратно снизился уровень СМАУ (рисунок 3.3) через три месяца по сравнению с исходными показателями –  $10,07 \pm 3,09$  мг против  $32,03 \pm 5,49$  мг ( $p < 0,0001$ ). Нарушение расслабления ЛЖ приводит к повышению диастолического давления и увеличению преднагрузки на сердце. В случае нормализации ДД ЛЖ, уменьшается давление в ЛП, что снижает нагрузку на почки и улучшает их кровоснабжение. Это способствует нормализации функции почек и снижению уровня СМАУ, так как микроальбуминурия является чувствительным маркером первичных изменений в микроциркуляции почек. В ответ на улучшение диастолической функции ЛЖ, кровоснабжение почек восстанавливается, что снижает проницаемость гломерулярных фильтров для альбумина и, как следствие, приводит к снижению уровня СМАУ.

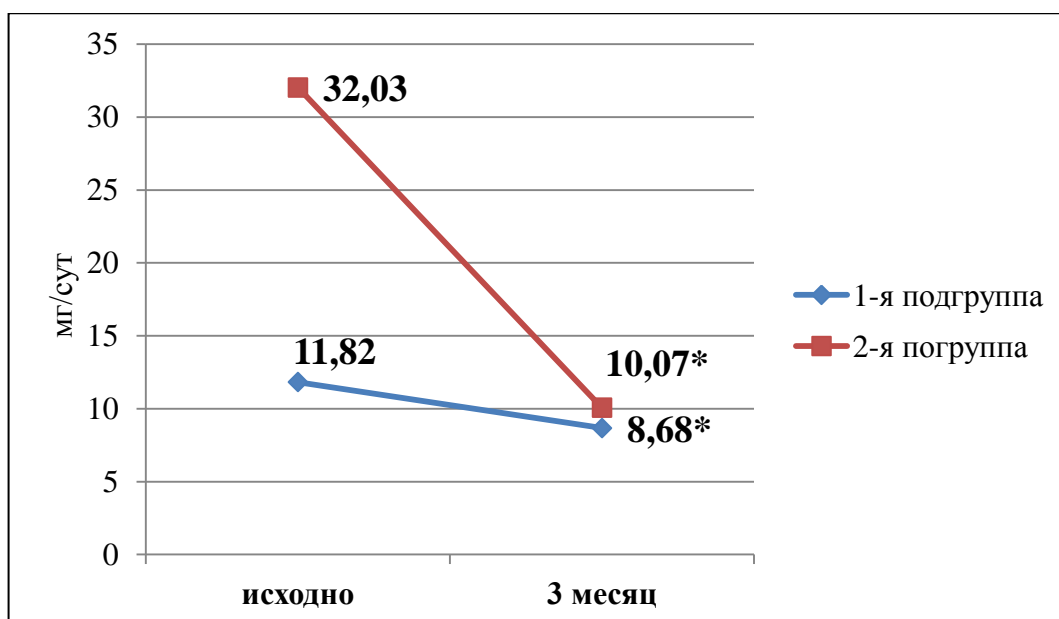


Рисунок 3.3 – Показатели СМАУ у пациентов ОКСПИСТ на 3 месяца

Примечание: \* - достоверность различий,  $p < 0,0001$

Кроме того, после трехмесячного периода на фоне лечения при нормализации диастолической функции ЛЖ отмечалось и снижение суточной протеинурии (рисунок 3.4) до  $41,60 \pm 8,72$  мг против исходно  $71,94 \pm 10,09$  мг ( $p < 0,0001$ ).

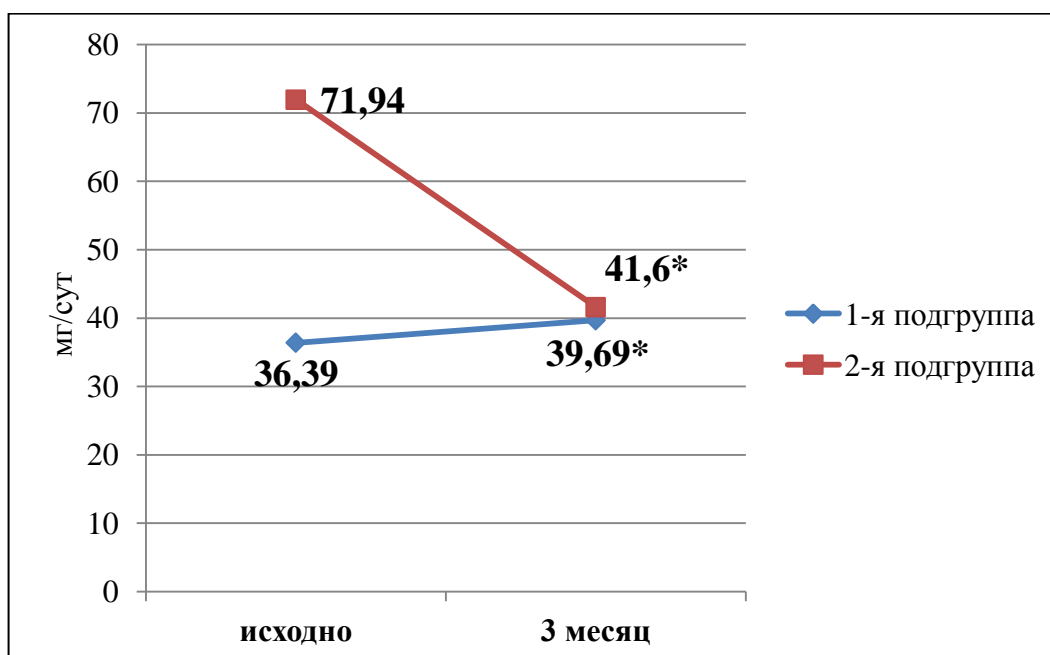


Рисунок 3.4 – Показатели СЭБ у пациентов ОКСПИСТ на 3 месяца

Примечание: \* - достоверность различий,  $p < 0,0001$

Во время краткосрочного наблюдения в течение трех месяцев в группе пациентов ОКСБПСТ в отсутствие СН на фоне улучшения диастолических и почечных показателей функций неблагоприятных исходов и случаев повторных госпитализаций не было.

Итак, у пациентов ОКСБПСТ работа почек достоверно связана с показателями диастолической функции ЛЖ, при нарушении которой также отмечаются изменения в ренальной функции.

### **3.2. Диастолическая и ренальная функции у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в сочетании с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка**

СНСФВ ЛЖ характеризуется нарушением расслабления ЛЖ во время диастолы и составляет более 50% всех пациентов с СН [69, с. 2]. Изолированная ДД ЛЖ с сохраненной ФВ ЛЖ часто наблюдается при эхокардиографической оценке пациентов с классическими симптомами СН, и эти пациенты могут быть отнесены к категории страдающих диастолической СН. Под ДД ЛЖ можно понимать нарушенное расслабление и/или повышенную жесткость миокарда ЛЖ, приводящую к нарушению наполнения во время диастолы. Жесткий, несовместимый ЛЖ с нарушенной релаксацией может привести к повышению конечного диастолического давления ЛЖ с последующим повышением легочного венозного давления. Неясно, почему подобные нарушения диастолических свойств ЛЖ вызывают незначительные симптомы или не вызывают их вообще у одного человека, а у другого – явную СН.

Анализ результатов группы пациентов ОКСБПСТ с СНСФВ ЛЖ определил, что ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации встречалась в 57,1% случаев, в то время как псевдонормальный тип ДД ЛЖ – у 42,9% больных. При этом ренальная дисфункция отмечалась у 85,7% пациентов ОКСБПСТ с СНСФВ ЛЖ (рисунок 3.5). У пациентов с ДД ЛЖ по типу нарушения

релаксации выявлялись нарушения почечной функции в  $80,0\% \pm 4,5$  (95% ДИ 71,2%; 88,8%) случаев, в то время как в подгруппе с псевдонормальным типом ДД ЛЖ нарушение работы почек оказалось еще чаще – в  $93,3\% \pm 6,5$  (95% ДИ 80,7%; 105,8%) больных ( $p < 0,0001$ ).

Почечная дисфункция является одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний СНСФВ ЛЖ с распространенностью 30-60%, которая увеличивается с наличием коморбидных заболеваний и с возрастом [33, с. 3442]. Высокая частота распространенности нарушения ренальной функции в нашем исследовании объясняется присутствием ОКС. Несмотря на высокую частоту почечной дисфункции при СНСФВ ЛЖ, существует мало данных о взаимосвязи между дисфункцией почек и структурой/функцией сердца в этой популяции.

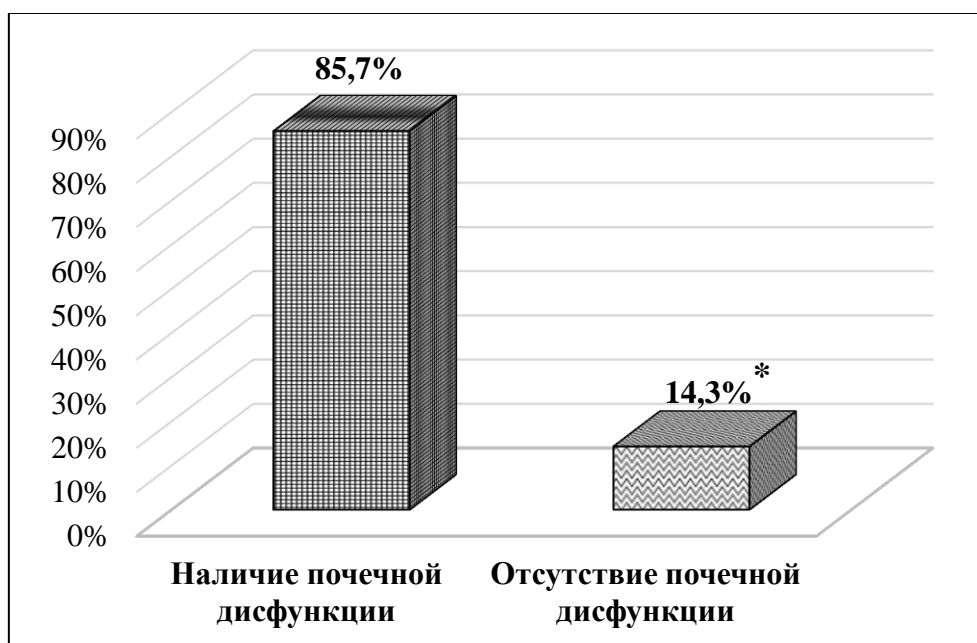


Рисунок 3.5 – Частота почечной дисфункции у больных ОКСБИСТ с СНСФВ ЛЖ

Примечание: \* - достоверность различий,  $p < 0,0001$

При подробном изучении функции почек внутри подгрупп результаты значительно различались и были зависимы от степени выраженности ДД ЛЖ (табл. 3.6.). Снижение СКФ было обнаружено в подгруппе пациентов с ДД ЛЖ по типу псевдонормального типа до  $55,07 \pm 2,86$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> по

сравнению с первой подгруппой –  $62,55 \pm 1,57$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  ( $p < 0,0001$ ). Также выяснено, что пациенты из второй подгруппы имели более высокие показатели СМАУ –  $53,54 \pm 11,25$  мг/сут в отличие от больных с ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации –  $34,55 \pm 4,66$  мг/сут ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, наблюдались достоверные различия и в уровнях суточной протеинурии – 152,7 (145,9; 167,3) мг против 98,6 (92,97; 107,48) мг ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 3.6. – Лабораторные и ЭХОКГ величины у больных ОКСБПСТ с СНСФВ ЛЖ

Показатели	1-я подгруппа (n=20)	2-я подгруппа (n=15)	p
СКФ, мл/мин/ $1,73\text{м}^2$	$62,55 \pm 1,57$	$55,07 \pm 1,86$	$< 0,0001$
СМАУ, мг/сут	$34,55 \pm 4,66$	$53,54 \pm 11,25$	$< 0,0001$
СЭБ, мг/сут	98,6 (92,97; 107,48)	152,7 (145,9; 167,3)	$< 0,0001$
NTproBNP, пг/мл	$284,922 \pm 94,798$	$410,306 \pm 113,358$	0,001
ЛП, см	$3,27 \pm 0,18$	$3,26 \pm 0,27$	0,884
иОЛП, мл/ $\text{м}^2$	$31,08 \pm 1,98$	$34,37 \pm 0,78$	$0 < 0,0001$
КДР ЛЖ, см	$4,51 \pm 0,39$	$4,59 \pm 0,34$	0,554
КСР ЛЖ, см	$3,34 \pm 0,21$	$3,36 \pm 0,17$	0,768
КДО ЛЖ, мл <sup>3</sup>	$132,60 \pm 6,90$	$142,29 \pm 4,81$	$< 0,0001$
иКДО ЛЖ, мл <sup>3</sup> / $\text{м}^2$	$72,02 \pm 4,07$	$82,70 \pm 3,91$	0,001
КСО ЛЖ, мл <sup>3</sup>	$66,21 \pm 2,07$	$72,22 \pm 2,82$	$< 0,005$
иКСО ЛЖ, мл <sup>3</sup> / $\text{м}^2$	$35,32 \pm 1,77$	$39,37 \pm 1,72$	0,001
Е ЛЖ, см/с	$46,15 \pm 1,66$	$57,40 \pm 4,53$	$< 0,0001$
А ЛЖ, см/с	$70,50 \pm 6,76$	$47,13 \pm 12,38$	$< 0,0001$
Отношение Е/А, ед	0,65 (0,6; 0,7)	1,4 (1,0; 1,5)	$< 0,0001$
e' medial, см/с	$7,3 \pm 1,7$	$3,9 \pm 0,4$	$< 0,0001$
Отношение Е/e', ед	6,0 (5,3; 6,6)	14,5 (14,0; 15,0)	$< 0,0001$
DT ЛЖ, мс	$217,39 \pm 5,96$	$174,47 \pm 9,26$	$< 0,0001$
ФИВР, мс	$109,84 \pm 4,35$	$56,87 \pm 1,80$	$< 0,0001$
ФИВС, мс	$38,59 \pm 3,04$	$37,55 \pm 3,63$	0,362
ФВ ЛЖ, %	$52,1 \pm 1,29$	$52,07 \pm 1,28$	0,940
КДП ЛЖ, см <sup>2</sup>	$28,85 \pm 1,17$	$30,07 \pm 1,28$	0,006

Продолжение таблицы 3.6.			
КСП ЛЖ, см <sup>2</sup>	15,91±1,71	16,71±1,67	0,181
ИФП ЛЖ, %	35,14±2,47	37,67±3,62	0,019
ТАPSE, мм	17,1±1,25	16,4±1,24	0,487
МЖА, мс	34,0 (32,7; 34,8)	33,6 (31,8; 34,0)	0,301
ГВЖА, мс	82,53±3,27	83,43±2,37	0,371

Примечание: p - достоверность различий

При корреляционном анализе лабораторных и ЭХОКГ показателей выявлено, что результаты функции почек (СКФ, СМАУ и суточная протеинурия) достоверно коррелировали со всеми параметрами диастолической функции ЛЖ (табл. 3.7.). Интересна взаимосвязь между ренальной функцией и уровнем МНУП ( $p < 0,0001$ ), что объясняется повышением величины МНУП при увеличении диастолического наполнения ЛЖ. Наши результаты подтверждают предыдущую работу, в которой обнаружена ступенчатая корреляция между ухудшением функции почек и ДД ЛЖ, а именно с E/e' и индексом объема левого предсердия [16, с. 271].

Таблица 3.7. – Взаимосвязь между почечными и диастолическими значениями

Показатели	СКФ	СМАУ	СЭБ
Объем ЛП	$r = -0,607$ ( $p < 0,0001$ )	$r = 0,637$ ( $p < 0,0001$ )	$r = 0,543$ ( $p = 0,001$ )
E ЛЖ	$r = -0,734$ ( $p < 0,0001$ )	$r = 0,755$ ( $p < 0,0001$ )	$r = 0,686$ ( $p < 0,0001$ )
A ЛЖ	$r = 0,644$ ( $p < 0,0001$ )	$r = -0,528$ ( $p = 0,001$ )	$r = -0,523$ ( $p = 0,001$ )
E/A ЛЖ	$r = -0,729$ ( $p < 0,0001$ )	$r = 0,659$ ( $p < 0,0001$ )	$r = 0,647$ ( $p < 0,0001$ )
E/e'	$r = -0,665$ ( $p < 0,0001$ )	$r = 0,494$ ( $p = 0,003$ )	$r = 0,586$ ( $p = 0,001$ )
DT ЛЖ	$r = 0,491$ ( $p = 0,003$ )	$r = -0,546$ ( $p = 0,001$ )	$r = -0,570$ ( $p < 0,0001$ )
ФИВР	$r = 0,596$ ( $p < 0,0001$ )	$r = -0,553$ ( $p = 0,001$ )	$r = -0,575$ ( $p < 0,0001$ )
КДО ЛЖ	$r = -0,535$ ( $p = 0,001$ )	$r = 0,401$ ( $p = 0,017$ )	$r = 0,404$ ( $p = 0,016$ )
КДП ЛЖ	$r = -0,377$ ( $p = 0,026$ )	$r = 0,437$ ( $p = 0,009$ )	$r = 0,339$ ( $p = 0,046$ )
КСП ЛЖ	$r = -0,248$ ( $p = 0,151$ )	$r = 0,346$ ( $p = 0,042$ )	$r = 0,387$ ( $p = 0,022$ )
ИФП ЛЖ	$r = -0,432$ ( $p = 0,01$ )	$r = 0,371$ ( $p = 0,028$ )	$r = 0,357$ ( $p = 0,035$ )
NTproBNP	$r = -0,569$ ( $p < 0,0001$ )	$r = 0,488$ ( $p = 0,003$ )	$r = 0,515$ ( $p = 0,003$ )

Представленные данные о корреляциях между морфометрическими показателями ПЖ и различными маркерами почечной функции у больных ОКСБПСТ с СНСФВ ЛЖ (табл. 3.7.) демонстрируют сложные взаимосвязи между состоянием сердечно-сосудистой и почечной систем, Эти данные подчеркивают патофизиологические механизмы, лежащие в основе наблюдаемых корреляций. Коэффициент корреляции между КДП ПЖ и СКФ составил  $r=-0,377$  ( $p=0,026$ ), что указывает на значимую отрицательную связь. Увеличение КДП ПЖ может свидетельствовать о нарушении его диастолической функции, что приводит к повышению давления в правом предсердии и ухудшению перфузии почек. Это, в свою очередь, снижает СКФ. При увеличении объема ПЖ и нарушении его функции ухудшается венозный возврат, что снижает почечный кровоток и ухудшает клубочковую фильтрацию. Кроме того, наблюдается положительная корреляция между КДП ПЖ и суточной микроальбуминурией ( $r=0,437$ ,  $p=0,009$ ), а также с суточной протеинурией ( $r=0,339$ ,  $p=0,046$ ). Эти данные указывают на то, что ухудшение функции ПЖ сопровождается увеличением протеинурии, что может быть следствием нарушения микроциркуляции и повреждения почечных структур. Протеинурия является ранним маркером повреждения почек, и ее наличие у таких пациентов может свидетельствовать о развитии кардиоренального синдрома, когда СН ведет к прогрессированию почечной дисфункции. Отрицательная корреляция между КСП ПЖ и суточной микроальбуминурией ( $r=-0,346$ ,  $p=0,042$ ) и суточной протеинурией ( $r=-0,387$ ,  $p=0,022$ ) подтверждает то, что ухудшение систолической функции ПЖ также способствует изменению почечной функции. Нарушение оттока крови из ПЖ и повышение давления в правом предсердии ухудшает кровоснабжение почек, снижая их способность к фильтрации крови и увеличивая проницаемость сосудов, что способствует выделению белка с мочой. Положительная корреляция между ИФП ПЖ и суточной микроальбуминурией ( $r=0,371$ ,  $p=0,028$ ) и суточной протеинурией ( $r=0,357$ ,  $p=0,035$ ), а также отрицательная корреляция с СКФ ( $r=-0,432$ ,  $p=0,01$ ) также



может быть отражением кардиоренального взаимодействия, при котором снижение насосной функции ПЖ приводит к застою крови в системе венозного возврата и повышению давления в почках, что нарушает их работу. ОКСБПСТ, сопровождающийся СНСФВ ЛЖ, является сложным и многокомпонентным заболеванием, при котором участвуют как миокардиальные, так и сосудистые факторы. Наличие кардиоренального синдрома у таких больных объясняется нарушением гемодинамики, как в сердечной, так и в почечной системах. Дисфункция ПЖ, сопровождающаяся его дилатацией и снижением насосной функции, ведет к застою крови в малом круге кровообращения и повышению венозного давления, что нарушает микроциркуляцию в органах, включая почки. Это может приводить к снижению СКФ, повреждению почечных клубочков и увеличению проницаемости сосудистой стенки, что, в свою очередь, вызывает протеинурию и микроальбуминурию.

На следующем этапе работы для уточнения основных ЭХОКГ показателей, влияющих отрицательно на почечную функцию у больных ОКСБПСТ с СНСФВ, был проведен множественный линейный регрессионный анализ (табл. 3.8.). Определено, что предиктором снижения уровня СКФ ( $R^2=62,1\%$ ), оказался время изоволюметрического расслабления ЛЖ ( $p<0,0001$ ). Повышение времени изоволюметрического расслабления ЛЖ приводит к повышению конечного диастолического давления в ЛЖ, что передается на левое предсердие и легочные вены. Это увеличивает венозный возврат в правые отделы сердца, что, в свою очередь, снижает перфузию почек.

Таблица 3.8. – Линейный регрессионный анализ показателей, влияющих на СКФ, СМАУ и СЭБ

	Зависимая переменная					
	СКФ $R^2=62,1\%$		СМАУ $R^2=62,4\%$		СЭБ $R^2=56,1\%$	
Независимая переменная	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>
Объем ЛП			1,586	0,0001		
Е ЛЖ			1,122	0,04		
ФИВР	0,121	0,0001			-0,901	0,0001
КСП ПЖ					4,937	0,046

Примечания:

1.  $R^2$  - коэффициент детерминации;
2. *B* - коэффициент регрессии;
3. *p* - достоверность различий

Показатели СМАУ ( $R^2=62,4\%$ ) определяли объем ЛП ( $p<0,0001$ ) и скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ ( $p=0,04$ ). Величину СЭБ ( $R^2=56,1\%$ ) прогнозировало время изоволюмического расслабления ЛЖ ( $p<0,0001$ ) и конечно-систолическая площадь ПЖ ( $p=0,046$ ).

Сравнительный анализ подгрупп больных ОКСБПСТ с СНСФВ ЛЖ на третьем месяце (табл. 3.9.) показал улучшение функции диастолы в подгруппе больных с ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации, но во второй подгруппе больных в это время ДД ЛЖ сохранялась по типу псевдонормального наполнения. Это может быть связано с улучшением диастолической функции миокарда и снижением нагрузки на ЛЖ после ОКСБПСТ, что способствует восстановлению нормальной диастолической релаксации. В то же время, во второй подгруппе, где сохранялась ДД ЛЖ, наблюдалась повышенная жесткость миокарда, что может быть связано с более выраженным атеросклерозом коронарных артерий и ишемией, нарушающими расслабление ЛЖ.

Таблица 3.9. – Показатели систолической, диастолической и почечной функций у больных ОКСБПСТ с СНСФВ ЛЖ на 3 месяц

Показатели	1-я подгруппа (n=20)	2-я подгруппа (n=15)	p
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	70,95±3,05	55,80±4,07	<0,0001
СМАУ, мг/сут	12,02±3,51	53,88±13,44	<0,0001
СЭБ, мг/сут	52,3 (47,3; 57,18)	153,7 (148,7; 167,1)	<0,0001
ЛП, см	3,23±0,17	3,20±0,21	0,592
иОЛП, мл/м <sup>2</sup>	31,19±1,79	30,59±1,44	0,293
КДР ЛЖ, см	4,55±0,35	4,55±0,29	0,976
КСР ЛЖ, см	3,11±0,20	3,27±0,19	0,022
КДО ЛЖ, мл <sup>3</sup>	126,05±5,49	140,69±5,87	<0,0001
иКДО ЛЖ, мл <sup>3</sup> /м <sup>2</sup>	70,66±7,09	84,15±2,61	<0,0001
КСО ЛЖ, мл <sup>3</sup>	59,73±10,63	61,35±7,38	0,615
иКСО ЛЖ, мл <sup>3</sup> /м <sup>2</sup>	33,32±1,25	36,79±1,19	<0,0001
Е ЛЖ, см/с	72,10±9,72	58,80±4,92	<0,0001
А ЛЖ, см/с	56,60±7,86	52,07±8,51	0,112
Отношение Е/А, ед	1,29±0,24	1,14±0,21	0,069
e' medial, см/с	11,92±1,29	4,62±1,39	<0,0001
Отношение Е/e', ед	6,2 (5,63; 6,68)	14,7 (13,0; 15,0)	0,001
ДТ ЛЖ, мс	177,87±7,59	176,66±6,91	0,63
ФИВР, мс	79,85±4,60	57,93±2,99	<0,0001
ФИВС, мс	38,39±3,66	38,27±2,91	0,912
ФВ ЛЖ, %	61,15±5,24	54,47±4,42	0,002
КДП ПЖ, см <sup>2</sup>	27,30±1,31	28,18±1,44	0,068
КСП ПЖ, см <sup>2</sup>	12,42±2,37	16,38±0,90	<0,0001
ИФП ПЖ, %	40,21±5,26	40,35±4,12	0,929
ТАРСЕ, мм	16,90±1,12	17,13±0,92	0,515
МЖА, мс	33,91±2,17	33,59±1,55	0,627
ГВЖА, мс	81,9 (81,1; 84,7)	82,3 (81,5; 84,0)	0,894

Примечание: p - достоверность различий

При проспективном наблюдении за больными ОКСБПСТ с СНСФВ ЛЖ на третьем месяце ХБП сформировалась у 45,7% пациентов (рисунок 3.6). В 1 подгруппе больных ХБП была обнаружена у 10%±6,7 (95% ДИ 3,1%;

23,1%), в то время как во 2 подгруппе ХБП – у  $93,3\% \pm 6,5$  (95% ДИ 80,7%; 105,8%) пациентов ( $p < 0,0001$ ). Уменьшение частоты формирования ХБП в подгруппе пациентов с ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации можно объяснить нормализацией работы диастолы. Кроме того, было определено, что более выраженная ДД ЛЖ является предиктором развития ХБП – отношение шансов 126,0 при 95% ДИ 10,34; 1534,9 ( $p < 0,0001$ ).

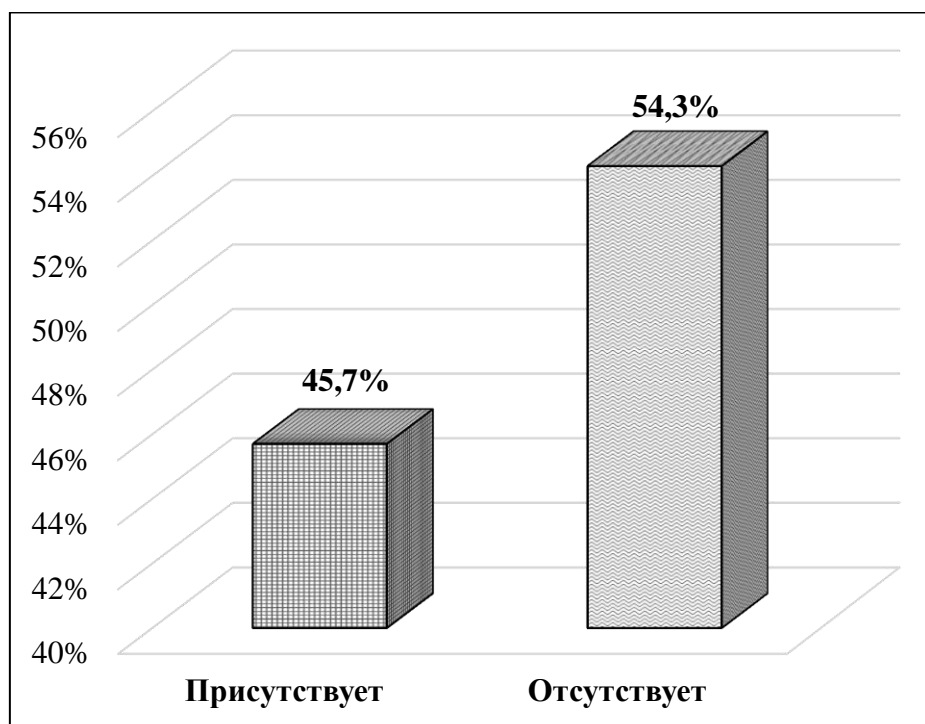


Рисунок 3.6 – Частота ХБП у больных ОКСБПСТ с СНСФВ ЛЖ

При сохранении ДД ЛЖ в данной подгруппе больных (рис. 3.7) динамики в почечной функции не отмечалось – СКФ  $55,80 \pm 4,07$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ , против  $55,07 \pm 1,86$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  ( $p = 0,86$ ). Однако при улучшении функции диастолы ЛЖ замечено положительное изменение функции почек. Так, СКФ в подгруппе пациентов с ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации через три месяца (рисунок 3.7) составила  $70,95 \pm 3,05$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  против  $62,55 \pm 1,57$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  в первые сутки заболевания ( $p < 0,0001$ ).

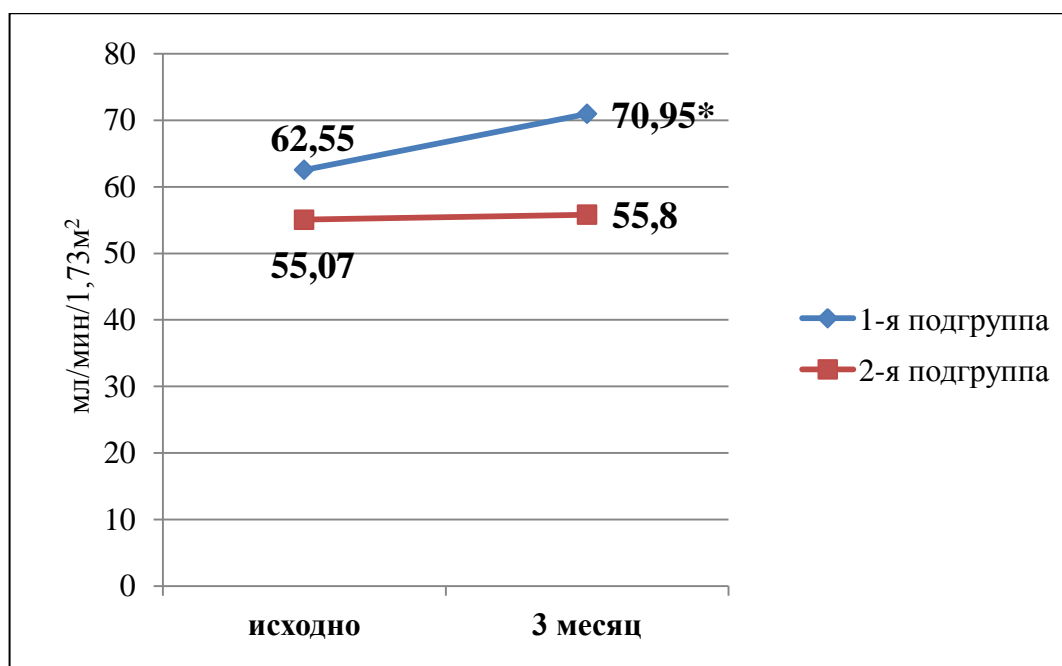


Рисунок 3.7 – Показатели СКФ у пациентов ОКСБПСТ с СНСФВ ЛЖ на 3  
месяц

Примечание: \* - достоверность различий,  $p < 0,0001$

В подгруппе пациентов с ДД ЛЖ по типу псевдонормального наполнения, показатели микроальбуминурии оставались стабильными в течение трех месяцев (рисунок 3.8), с минимальными колебаниями уровня –  $53,88 \pm 13,44$  мг/сут против  $53,54 \pm 11,25$  мг/сут ( $p = 0,760$ ). Однако, в подгруппе пациентов, у которых наблюдалось улучшение диастолической функции ЛЖ, был зафиксирован значительный прогресс. Через три месяца микроальбуминурия снизилась с  $34,55 \pm 4,66$  мг/сут до  $12,02 \pm 3,51$  мг/сут ( $p < 0,0001$ ), что указывает на существенное улучшение состояния. Данный результат подчеркивает важность улучшения диастолической функции ЛЖ для нормализации венозного возврата и кровоснабжения почек, что способствует снижению экскреции микроальбумина, являющегося важным маркером ранних нарушений функции почек. В связи с этим, улучшение диастолической функции является важным терапевтическим ориентиром для пациентов с сердечными заболеваниями, что может привести к улучшению показателей микроальбуминурии и, соответственно, к улучшению функции почек.

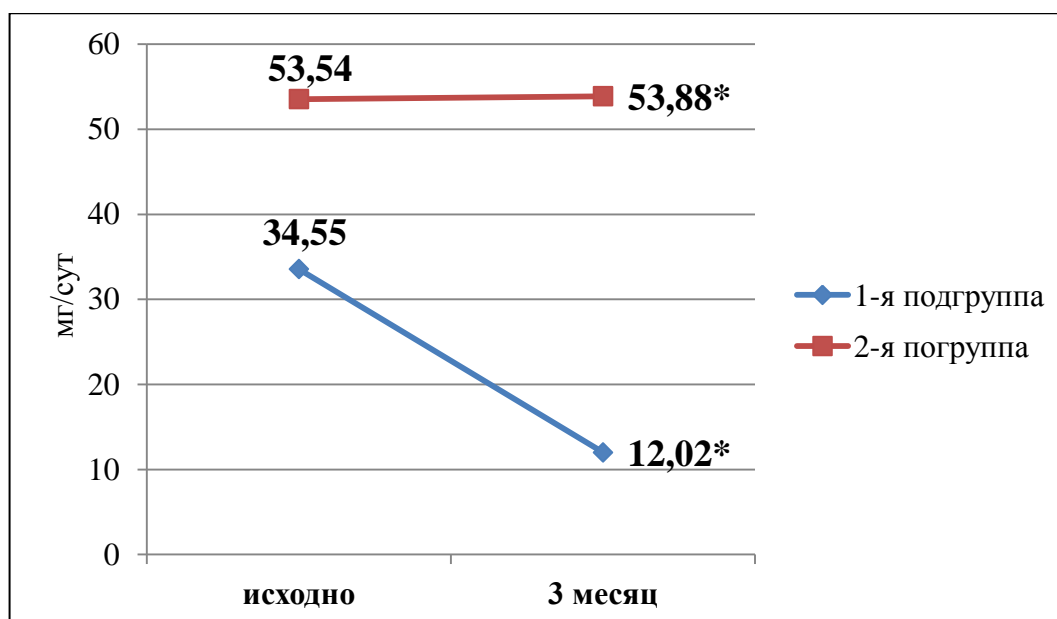


Рисунок 3.8 – Показатели СМАУ у пациентов ОКСБПСТ с СНСФВ ЛЖ на третьем месяце

Примечание: \* - достоверность различий,  $p < 0,0001$

Кроме того, через три месяца в первой подгруппе пациентов при улучшении ДД ЛЖ выявлено и уменьшение суточной протеинурии (рисунок 3.9) до 52,3 (47,3; 57,18) мг против исходно 98,6 (92,97; 107,48) мг ( $p < 0,0001$ ). Однако во второй подгруппе больных при сохранении ДД ЛЖ отмечалось присутствие суточной протеинурии на таком же уровне – 152,7 (145,9; 167,3) мг против 153,7 (148,7; 167,1) мг ( $p = 0,873$ ). Это может свидетельствовать о том, что при более выраженном и устойчивом нарушении диастолической функции ЛЖ ухудшается почечная перфузия, способствующая сохранению протеинурии. Постоянная нагрузка на почечные клубочки из-за повышенного давления в системе кровообращения может поддерживать уровень микроальбуминурии и протеинурии даже при отсутствии значительных изменений в функциональном состоянии сердца. Таким образом, ДД ЛЖ непосредственно влияет на почки, ухудшая их кровоснабжение, снижая клубочковую фильтрацию и способствуя развитию различных нарушений, включая снижение СКФ и повышение уровней белков в моче.

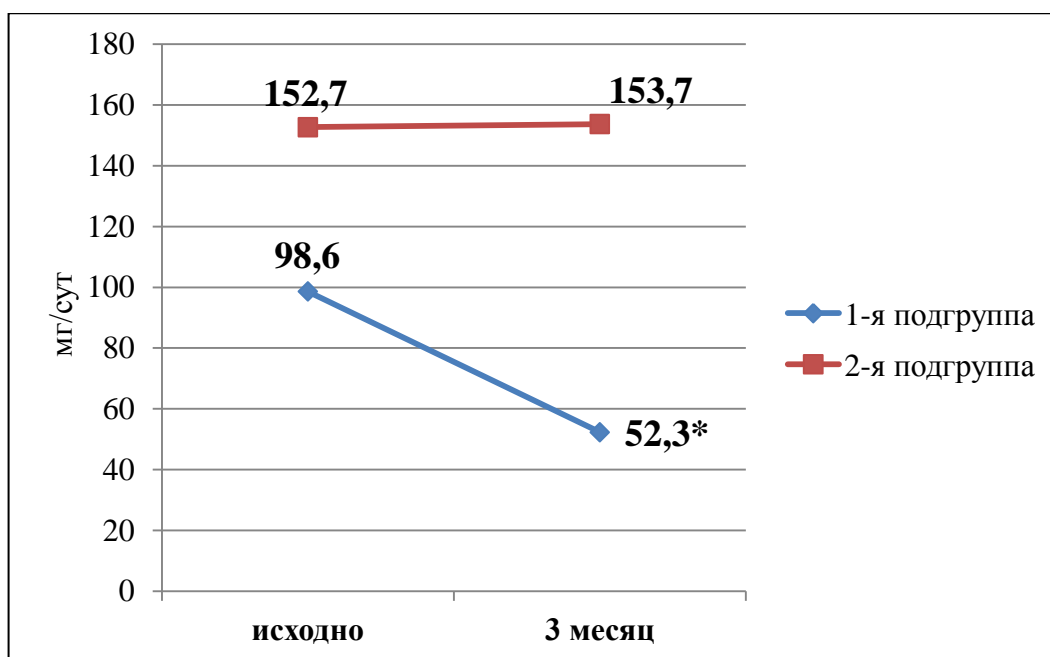


Рисунок 3.9 – Показатели СЭБ у пациентов ОКСБПСТ с СНСФВ ЛЖ на третьем месяце

Примечание: \* - достоверность различий,  $p < 0,0001$

Наше исследование также как и результаты зарубежных работ показало, что ухудшение почечной функции связано с увеличением сердечно-сосудистых событий и госпитализаций. При проспективном трехмесячном наблюдении за больными ОКСБПСТ с СНСФВ ЛЖ обнаружено (рисунок 3.10), что при развитии хронической болезни почек частота повторных госпитализаций составила  $11,4\% \pm 5,4\%$  (95% ДИ 0,8%; 22,0%,  $p=0,021$ ), острый коронарный синдром развился у  $5,7\% \pm 3,9\%$  больных (95% ДИ 1,9%; 13,3%,  $p=0,112$ ), в то время как симптомы сердечной недостаточности усилились у  $14,3\% \pm 5,9\%$  (95% ДИ 3,3%; 26,5%,  $p=0,008$ ). В исследовании Jain и соавт. [16, с. 269] обнаружили, что при наличии ХБП происходит 1,9-кратное увеличение частоты госпитализаций по любой причине. При этом повышается риск прогрессирования СН в присутствии почечной дисфункции в 2,2 раза по сравнению с нормальной функцией почек.

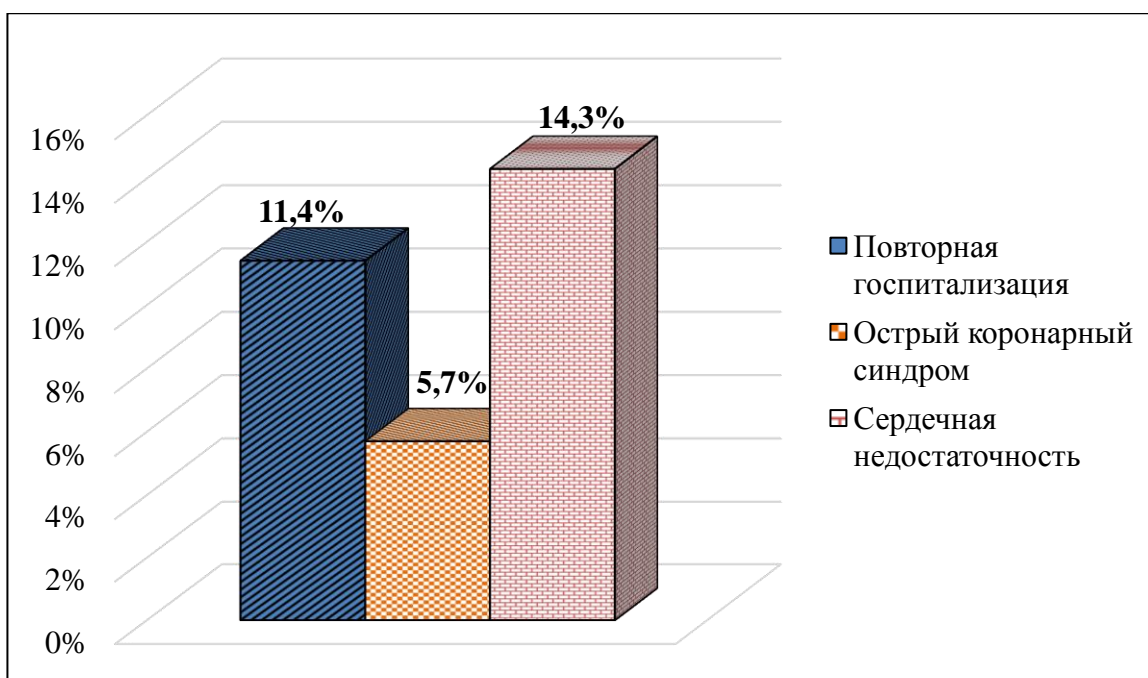


Рисунок 3.10 – Частота неблагоприятных исходов у больных ОКСБПСТ с СНСФВ ЛЖ на третий месяц заболевания

Дальнейший анализ показал (табл. 3.10.), что ХБП является значимым показателем развития неблагоприятного прогноза у больных ОКСБПСТ с СНСФВ ЛЖ – ОШ 1,333 при 95% ДИ 1,005-1,769 ( $p=0,021$ ) для повторной госпитализации и ОШ 1,455 при 95% ДИ 1,045-2,024 ( $p=0,008$ ) для прогрессирования СН.

Таблица 3.10. – Частота развития неблагоприятных исходов у больных ОКСБПСТ с СНФВ ЛЖ при наличии ХБП

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Повторная госпитализация	1,333	1,005-1,769	0,021
Повторный ОКС	1,143	0,950-1,375	0,112
Прогрессирование СН	1,455	1,045-2,024	0,008

Примечания:

1. ОШ - отношение шансов;
2. ДИ - доверительный интервал;
3. p - достоверность различий;
4. ОКС - острый коронарный синдром;
5. СН - сердечная недостаточность



Также для выявления основных предикторов неблагоприятного прогноза у больных ОКСБПСТ с СНСФВ ЛЖ был подсчитан множественный линейный регрессионный анализ (табл. 3.11.). В нашем исследовании обнаружено, что прогностически значимыми показателями для повторной госпитализации ( $R^2=39,0\%$ ,  $p<0,0001$ ) и развития ОКС ( $R^2=38,9\%$ ,  $p<0,0001$ ) явились СКФ и уровень МНУП, в то время как возможное прогрессирование СН ( $R^2=35,4\%$ ,  $p<0,0001$ ) предсказывал уровень суточной микроальбуминурии. Ранее представлялась гипотеза, которая подразумевала, что альбуминурия не просто отражает местное заболевание почек, но указывает на более общую дисфункцию эндотелия микрососудов [69, с. 7]. В настоящее время неясно, является ли микроальбуминурия просто отражением более генерализованной дисфункцией эндотелия микрососудов или может действовать как фактор, способствующей развитию СНСФВ ЛЖ, вызывая повреждение эндотелия коронарных сосудов.

Таблица 3.11. – Линейный регрессионный анализ лабораторных и ЭХОКГ показателей, влияющих на неблагоприятный исход

	Зависимая переменная					
	Госпитализация $R^2=39,0\%$		ОКС $R^2=38,9\%$		Прогрессирование СН $R^2=35,4\%$	
Независимая переменная	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>
СКФ	0,058	0,0001	0,044	0,0001		
NTproBNP	0,001	0,04	0,001	0,035		
иКСО ЛЖ			0,057	0,008		
СМАУ					-0,017	0,0001

Примечания:

1. ОКС - острый коронарный синдром;
2. СН - сердечная недостаточность;
3.  $R^2$ - коэффициент детерминации;
4. *B* - коэффициент регрессии;
5. *p* - достоверность различий

Следовательно, у больных ОКСБПСТ с СНСФВ ЛЖ степень нарушения функции почек была достоверно более значительной и зависела от выраженности ДД ЛЖ. Сравнительный анализ подгрупп пациентов ОКСБПСТ с СНСФВ ЛЖ на 3 месяц показал улучшение диастолической функции ЛЖ в подгруппе лиц с ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации, но в подгруппе больных с ДД ЛЖ по типу псевдонормального наполнения она сохранялась. Также в данной подгруппе пациентов отмечалось дальнейшее снижение почечной функции. Обнаружено, что наличие ХБП неблагоприятно влияет на краткосрочный прогноз у больных ОКСБПСТ с СНСФВ ЛЖ.

### **3.3. Почечная дисфункция у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от нарушения его диастолы**

В ранних исследованиях было предположение существования «серой» зоны между двумя классами СН: СНСФВ и СНСнФВ ЛЖ [139, с. 6]. Так как в предыдущих работах больные из группы с ФВ ЛЖ 41-49% не включались в исследование, в 2021 году Европейское общество кардиологов рекомендуют выделять промежуточную подгруппу пациентов СНУСФВ ЛЖ [1, с. 3615]. Основная патофизиология СНУСФВ ЛЖ не ясна, хотя, кажется, что она может быть связана как с легкой систолической, так и с ДД ЛЖ. Таким образом, этой промежуточной категории может быть группа пациентов из популяции СНСФВ ЛЖ, у которых наблюдается прогрессирующая дисфункция ЛЖ. Она также может включать подгруппу пациентов СНСнФВ ЛЖ, состояние которых улучшилось после лечения.

При исследовании группы больных ОКСБПСТ с СНУСФВ ЛЖ обнаружено, что ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации встречалась в 32,4% случаев, тогда как псевдонормальный тип ДД ЛЖ выявлялись у 67,6% пациентов (рисунок 3.11) ( $p < 0,005$ ). Тяжесть ДД ЛЖ более выражена у

пациентов СНУСФВ ЛЖ, чем у больных СНСФВ ЛЖ, что указывает на ее большую ценность при определении клинического течения данной группы лиц [107, с. 388]. Во всех подгруппах больных СНУСФВ ЛЖ была обнаружена почечная дисфункция различной степени выраженности. Механизм нарушения функции почек при СНУСФВ ЛЖ, вероятно, сложен и основные факторы, участвующие в формировании ХБП при СНСФВ и СНСнФВ ЛЖ, действуют совместно в данной еще мало изученной подгруппе больных, поскольку СНУСФВ ЛЖ частично является переходным состоянием между двумя формами СН. Определенная часть пациентов СНУСФВ ЛЖ, по-видимому, представляет собой предыдущую СНСФВ ЛЖ или будущую СНСнФВ ЛЖ, так как различные исследования показали, что у 24-37% ФВ ЛЖ улучшается, а у 37-65% ухудшается [99, с. 7, 171, с. 109].

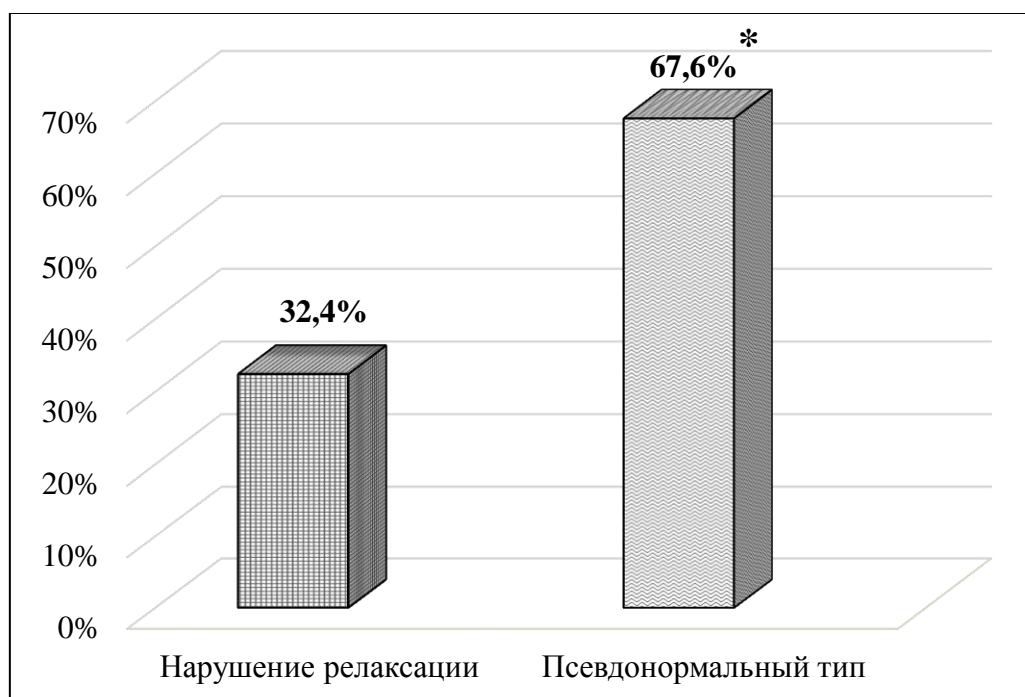


Рисунок 3.11 – Частота ДД ЛЖ у больных ОКСБПСТ с СНУСФВ ЛЖ

Примечание: \* - достоверность различий между подгруппами,  $p < 0,005$

При сравнительном анализе в подгруппах пациентов выявлено достоверное различие в показателях функции почек (табл. 3.12.). Снижение СКФ зависело от более выраженных форм ДД ЛЖ. Так, в подгруппе ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации СКФ составила  $55,36 \pm 1,12$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, в

то время как в подгруппе с псевдонормальным типом ДД ЛЖ СКФ равнялась  $48,39 \pm 2,71$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  ( $p < 0,0001$ ). Более того обнаружено, что проявление СМАУ также обуславливалось степенью ДД ЛЖ. В подгруппе больных ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации альбуминурия составила 61,8 (58,9; 62,7) мг/сут, в подгруппе с псевдонормальным типом ДД ЛЖ – 84,3 (80,7; 98,7) мг/сут ( $p < 0,0001$ ). Также достоверные различия выявлены в величинах суточной протеинурии, тяжесть которой, как и вышеуказанные показатели функции почек, проявлялась при более выраженной форме ДД ЛЖ ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 3.12. – Основные показатели лабораторных и ЭХОКГ данных у больных ОКСБПСТ с СНУСФВ ЛЖ

Показатели	1-я подгруппа (n=11)	2-я подгруппа (n=23)	p
СКФ, мл/мин/ $1,73\text{м}^2$	$55,36 \pm 1,12$	$48,39 \pm 2,71$	$< 0,0001$
СМАУ, мг/сут	61,8 (58,9; 62,7)	84,3 (80,7; 98,7)	$< 0,0001$
СЭБ, мг/сут	103,5 (97,6; 108,7)	217,5 (197,4; 297,1)	$< 0,0001$
NTproBNP, пг/мл	$602,469 \pm 35,819$	$744,423 \pm 77,981$	$< 0,0001$
ЛП, см	3,3 (3,1; 3,3)	4,3 (4,2; 4,4)	$< 0,0001$
иОЛП, мл/ $\text{м}^2$	$30,85 \pm 2,10$	$36,42 \pm 1,13$	$< 0,0001$
КДР ЛЖ, см	$4,94 \pm 0,14$	$5,6 \pm 0,29$	$< 0,0001$
КСР ЛЖ, см	$3,78 \pm 0,13$	$4,12 \pm 0,2$	$< 0,0001$
КДО ЛЖ, мл <sup>3</sup>	$138,82 \pm 1,78$	$158,36 \pm 4,23$	$< 0,0001$
иКДО ЛЖ, мл <sup>3</sup> / $\text{м}^2$	$74,45 \pm 2,46$	$85,36 \pm 2,44$	$< 0,0001$
КСО ЛЖ, мл <sup>3</sup>	$66,96 \pm 2,08$	$79,21 \pm 5,9$	$< 0,0001$
иКСО ЛЖ, мл <sup>3</sup> / $\text{м}^2$	$35,82 \pm 1,54$	$45,09 \pm 3,68$	$< 0,0001$
Е ЛЖ, см/с	$44,91 \pm 2,39$	$64,83 \pm 8,93$	$< 0,0001$
А ЛЖ, см/с	$61,36 \pm 9,16$	$40,48 \pm 5,12$	$< 0,0001$
Отношение Е/А, ед	$0,66 \pm 0,81$	$1,6 \pm 0,28$	$< 0,0001$
e' medial, см/с	$6,08 \pm 0,56$	$4,53 \pm 0,77$	$< 0,0001$
Отношение Е/е', ед	$7,4 \pm 0,74$	$15,21 \pm 1,89$	$< 0,0001$
ДТ ЛЖ, мс	$214,55 \pm 4,57$	$175,78 \pm 12,79$	$< 0,0001$
ФИВР, мс	$110,54 \pm 4,63$	$54,52 \pm 3,99$	$< 0,0001$

Продолжение таблицы 3.12.			
ФИБС, мс	40,46±2,34	37,29±3,44	0,01
ФВ ЛЖ, %	46,27±1,79	44,48±2,47	0,055
КДП ПЖ, см <sup>2</sup>	30,54±1,21	30,3±1,29	0,554
КСП ПЖ, см <sup>2</sup>	17,73±0,79	18,04±0,98	0,402
ИФП ПЖ, %	28,04±2,09	26,14±1,47	0,005
ТАРСЕ, мм	15,19±0,86	15,23±0,58	0,941
МЖА, мс	38,24±0,95	39,0±1,15	0,063
ГВЖА, мс	96,06±4,52	96,39±3,45	0,813

Примечание: p - достоверность различий

При корреляционном анализе ренальной функции и ЭХОКГ показателей выявлено, что показатели функции почек (СКФ, суточные альбуминурия и протеинурия) были достоверно связаны со всеми параметрами диастолической функции ЛЖ (табл. 3.13.). В данной группе пациентов также как и в группе пациентов СНСФВ ЛЖ обнаружена корреляция между почечной функцией и уровнем МНУП ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, в группе больных СНУСФВ ЛЖ изменения межжелудочковой асинхронии были достоверно связаны со всеми индексами функций почек ( $p = 0,022$ ). Также стоит отметить умеренную силу связи между фракционным изменением площади ПЖ и ренальной функцией ( $p < 0,0001$ ). Ухудшение функции ПЖ может быть связано с более высоким давлением в почечных венах – предполагаемым механизмом, лежащим в основе кардиоренального синдрома. Точно так же задержка соли и воды может способствовать перегрузке объемом и повышению давления в ренальных венах, что может ухудшить перфузию почек и вызвать склеротические изменения, опосредованные ишемией [34, с. 7].

Таблица 3.13. – Корреляция между почечными и ЭХОКГ значениями

Показатели	СКФ	СМАУ	СЭБ
ЛП	$r = -0,762$ ( $p < 0,0001$ )	$r = 0,819$ ( $p < 0,0001$ )	$r = 0,838$ ( $p < 0,0001$ )
Объем ЛП	$r = -0,719$ ( $p < 0,0001$ )	$r = 0,791$ ( $p < 0,0001$ )	$r = 0,820$ ( $p < 0,0001$ )
Е ЛЖ	$r = -0,912$ ( $p < 0,0001$ )	$r = 0,930$ ( $p < 0,0001$ )	$r = 0,938$ ( $p < 0,0001$ )
А ЛЖ	$r = 0,706$ ( $p < 0,0001$ )	$r = -0,675$ ( $p < 0,0001$ )	$r = -0,708$ ( $p < 0,0001$ )

Продолжение таблицы 3.13.			
Е/А ЛЖ	r=-0,935 (p<0,0001)	r=0,944 (p<0,0001)	r=0,966 (p<0,0001)
Е/е'	r=-0,777 (p<0,0001)	r=0,830 (p<0,0001)	r=0,721 (p<0,0001)
ДТ ЛЖ	r=0,926 (p<0,0001)	r=-0,944 (p<0,0001)	r=-0,964 (p<0,0001)
ФИВС	r=0,420 (p=0,013)	r=-0,410 (p=0,016)	r=-0,411 (p=0,016)
КДО ЛЖ	r=-0,853 (p<0,0001)	r=0,825 (p<0,0001)	r=0,864 (p<0,0001)
КДП ПЖ	r=-0,104 (p=0,557)	r=0,020 (p=0,913)	r=0,021 (p=0,907)
ИФП ПЖ	r=0,524 (p=0,001)	r=-0,502 (p=0,003)	r=-0,539 (p=0,001)
МЖА	r=0,392 (p=0,022)	r=0,387 (p=0,024)	r=0,367 (p=0,033)
NTproBNP	r=-0,881 (p<0,0001)	r=0,870 (p<0,0001)	r=0,878 (p<0,0001)

При множественном линейном регрессионном анализе для определения основных показателей, которые влияли на работу почек у больных ОКСБПСТ с СНУСФВ (табл. 3.14.) обнаружено, что предикторами снижения ренальной функции ( $R^2=96,8\%$ ), оказались не только диастолические параметры ( $p<0,0001$ ), но и уровень МНУП ( $p=0,02$ ).

Таблица 3.14. – Линейный регрессионный анализ ЭХОКГ и лабораторных показателей, влияющих на СКФ, СМАУ и СЭБ

Независимая переменная	Зависимая переменная					
	СКФ $R^2=91,6\%$		СМАУ $R^2=96,7\%$		СЭБ $R^2=96,8\%$	
	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>
Е ЛЖ			0,383	0,032		
Е/А ЛЖ	-4,071	0,0001	13,353	0,007	59,542	0,0001
ДТ ЛЖ					-1,02	0,001
иКСО ЛЖ					2,899	0,009
КСР ЛЖ	-2,857	0,011	15,264	0,0001		
NTproBNP	-0,011	0,02				

Примечания:

1.  $R^2$  - коэффициент детерминации;
2. *B* - коэффициент регрессии;
3. *p* - достоверность различий

На следующем этапе исследования при проспективном наблюдении за больными ОКСБПСТ с СНУСФВ ЛЖ через три месяца (табл. 3.15.) выявлено, что ДД ЛЖ сохранялась во всех подгруппах пациентов.

Таблица 3.15. – Показатели систолической, диастолической и почечной функций у больных ОКСБПСТ с СНУСФВ ЛЖ на третьем месяце

Показатели	1-я подгруппа (n=11)	2-я подгруппа (n=23)	p
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	50,54±1,04	43,69±2,74	<0,0001
СМАУ, мг/сут	73,2 (71,2; 75,6)	92,1 (89,7; 114,9)	<0,0001
СЭБ, мг/сут	132,5 (126,5; 142,3)	247,3 (226,8; 333,2)	<0,0001
ЛП, см	3,3 (3,1; 3,3)	4,3 (4,2; 4,4)	<0,0001
иОЛП, мл/м <sup>2</sup>	31,67±2,21	36,52±1,31	<0,0001
КДР ЛЖ, см	4,95±0,21	5,56±0,28	<0,0001
КСР, см	3,8 (3,7; 3,9)	4,2 (4,0; 4,4)	<0,0001
КДО ЛЖ, мл <sup>3</sup>	139,14±2,12	157,55±4,69	<0,0001
иКДО ЛЖ, мл <sup>3</sup> /м <sup>2</sup>	74,73±2,37	85,91±2,41	<0,0001
КСО ЛЖ, мл <sup>3</sup>	67,47±2,24	79,09±5,63	<0,0001
иКСО ЛЖ, мл <sup>3</sup> /м <sup>2</sup>	35,64±1,93	44,86±3,76	<0,0001
Е ЛЖ, см/с	44,82±2,40	66,48±10,23	<0,0001
А ЛЖ, см/с	67,46±9,17	41,65±4,31	<0,0001
Отношение Е/А, ед	0,67±0,10	1,62±0,28	<0,0001
e' medial, см/с	6,07±0,66	4,5±0,75	<0,0001
Отношение Е/e', ед	7,37±0,81	15,63±1,76	<0,0001
ДТ ЛЖ, мс	215,45±3,83	175,65±12,08	<0,0001
ФИВР, мс	112,15±4,36	54,52±3,55	<0,0001
ФИВС, мс	40,27±2,33	37,04±3,09	0,009
ФВ ЛЖ, %	45,64±1,69	44,35±2,08	0,083
КДП ПЖ, см <sup>2</sup>	30,01±1,34	30,22±1,2	0,638
КСП ПЖ, см <sup>2</sup>	17,36±0,92	17,91±0,9	0,098
ИФП ПЖ, %	28,27±1,85	26,44±1,65	0,013
ТАРСЕ, мм	14,82±0,75	15,39±0,66	0,039
МЖА, мс	38,07±1,15	38,88±1,22	0,075
ГВЖА, мс	96,29±4,54	96,5±2,23	0,878

Примечание: p - достоверность различий

При сохранении ДД ЛЖ во всех подгруппах больных сформировалась ХБП. Более того, отмечено, что при трехмесячном наблюдении в динамике происходит дальнейшее ухудшение функции почек и ее снижение зависит от степени выраженности ДД ЛЖ (рисунок 3.12). Так, в подгруппе пациентов с ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации СКФ составила  $50,54 \pm 1,04$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  на третьем месяце заболевания против исходно  $55,36 \pm 1,12$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  ( $p < 0,0001$ ). Более выраженный спад СКФ отметили во второй подгруппе больных ДД ЛЖ по типу псевдонормального типа СКФ также снизилась на третьем месяце наблюдения до  $43,69 \pm 2,74$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  по сравнению с исходным  $48,39 \pm 2,71$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  ( $p < 0,0001$ ).

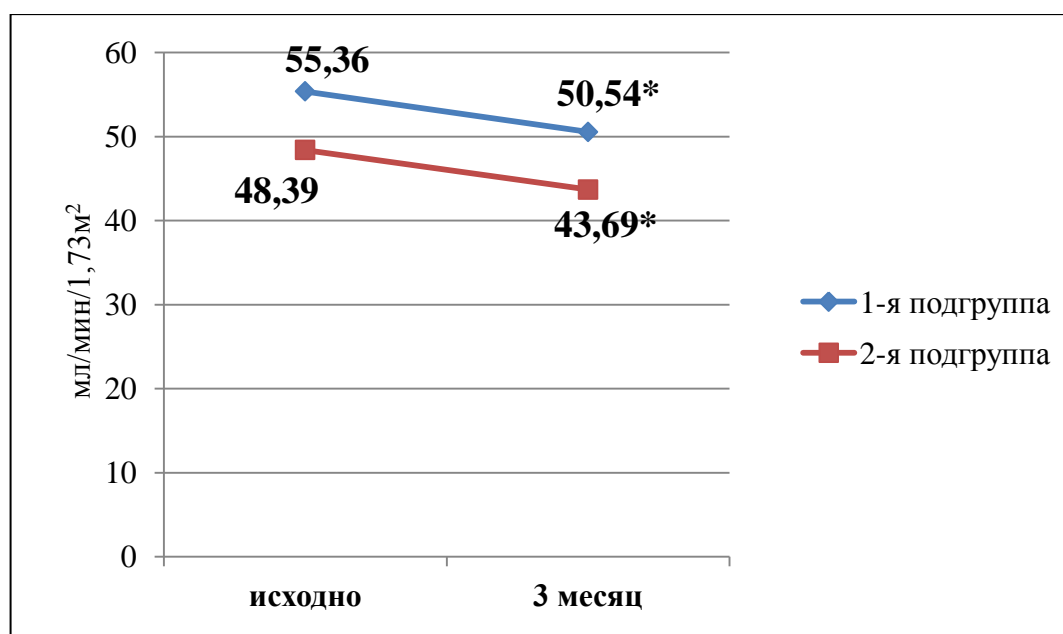


Рисунок 3.12 – Показатели СКФ у пациентов ОКСБИСТ с СНУСФВ ЛЖ на третьем месяце

Примечание: \* - достоверность различий между исходными и трехмесячными параметрами,  $p < 0,0001$

В результатах СМАУ на третьем месяце заболевания обнаружено, что происходит дальнейшее повышение уровней альбуминурии при сохранении ДД ЛЖ (рисунок 3.13). Так, в подгруппе пациентов с ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации альбуминурия на третьем месяце составила 73,2 (71,1; 75,6) мг/сут против 61,8 (58,9; 62,7) мг/сут исходно ( $p < 0,0001$ ). Более



высокие данные альбуминурии отмечены в подгруппе больных с ДД ЛЖ по типу псевдонормального типа – 92,1 (89,7; 114,9) мг/сут на третьем месяце наблюдения против 84,3 (80,7; 98,7) мг/сут исходно ( $p < 0,0001$ ). Это подтверждает наличие нефропатического процесса на фоне СН и сохранения ДД ЛЖ, особенно в случае псевдонормального типа, где нарушения венозного возврата и кровоснабжения почек более выражены.

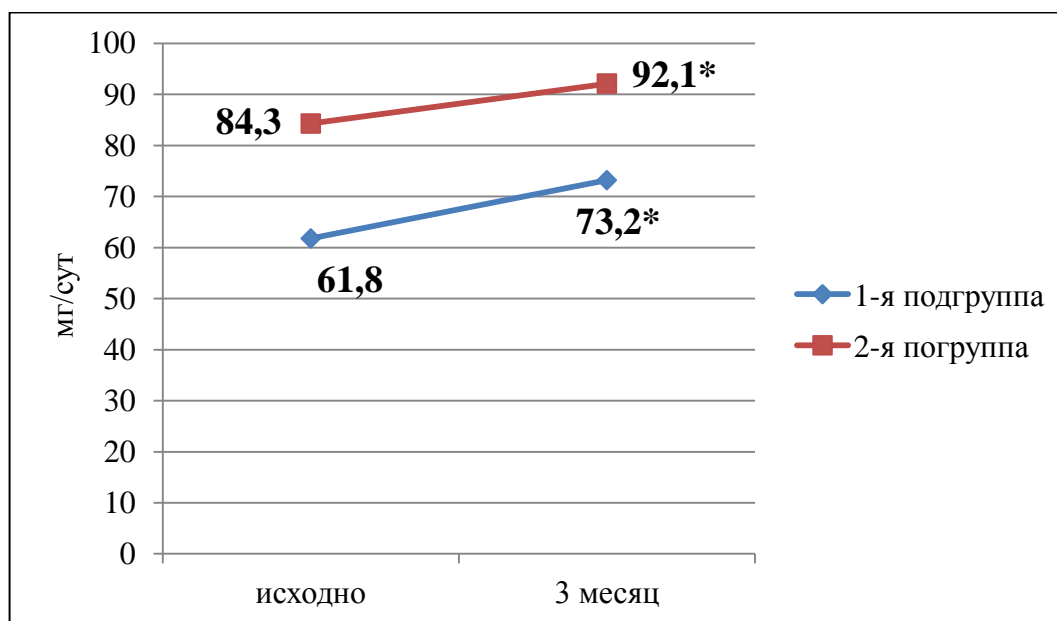


Рисунок 3.13 – Показатели СМАУ у пациентов ОКСБПСТ с СНУСФВ ЛЖ на 3 месяц

Примечание: \* - достоверность различий между исходными и трехмесячными параметрами,  $p < 0,0001$

В величинах протеинурии также отмечено, что при сохранении ДД ЛЖ происходило дальнейшее увеличение уровней суточной экскреции белка (рисунок 3.14). В подгруппе пациентов с ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации на третьем месяце болезни протеинурия была 132,5 (126,5; 142,3) мг/сут против исходной 103,5 (97,6; 108,7) мг/сут ( $p < 0,0001$ ). Наибольшее увеличение уровня протеинурии на третьем месяце наблюдения составило в подгруппе больных с псевдонормальным типом ДД ЛЖ – 247,3 (226,8; 333,2) мг/сут на третьем месяце и 217,5 (197,4; 297,1) мг/сут исходно ( $p < 0,0001$ ).

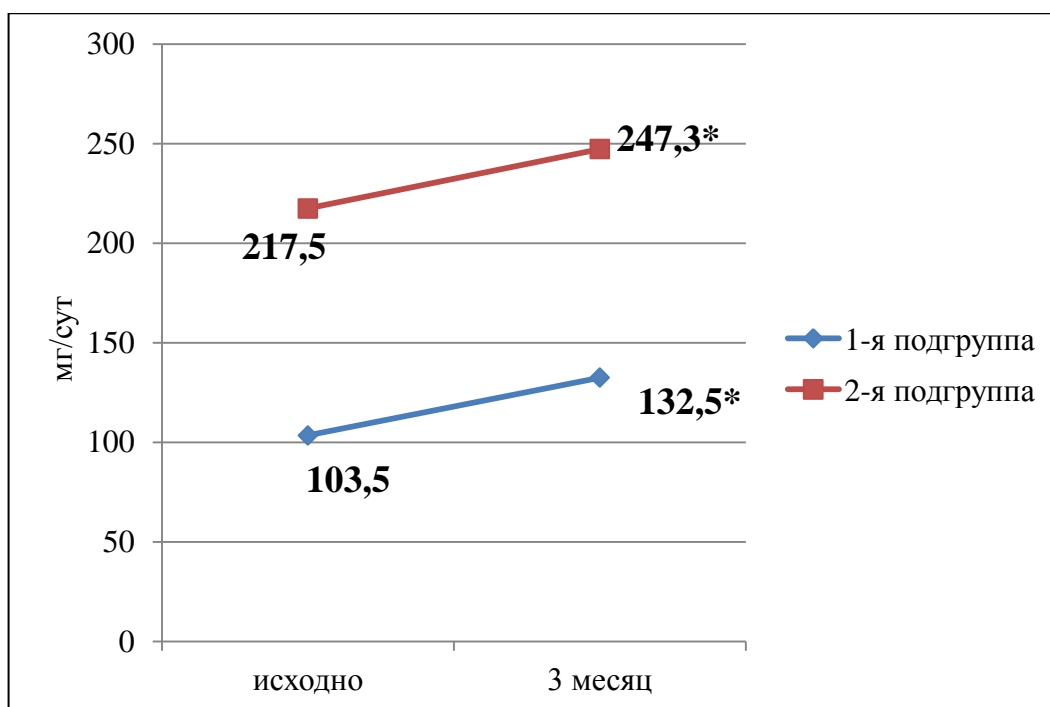


Рисунок 3.14 – Показатели СЭБ у пациентов ОКСБПСТ с СНУСФВ ЛЖ на 3  
месяц

Примечание: \* - достоверность различий между исходными и трехмесячными параметрами,  $p < 0,0001$

После трех месяцев заболевания ОКСБПСТ с СНУСФВ ЛЖ выяснили (рисунок 3.15), что при наличии почечной дисфункции частота повторной госпитализации составляет  $14,7\% \pm 6,1\%$  (95% ДИ 2,7%; 26,7%,  $p=0,777$ ), острый коронарный синдром развился у  $8,8\% \pm 4,9\%$  больных (95% ДИ 0,8%; 18,4%,  $p=0,981$ ), тогда как симптомы сердечной недостаточности усилились у  $17,6\% \pm 6,5\%$  (95% ДИ 4,9%; 30,3%,  $p=0,652$ ). Результаты нашей работы подтверждаются данными другого исследования, в котором также был выявлен неблагоприятный прогноз среди пациентов СНУСФВ при наличии ХБП. Soufi и соавт. [109, с. 155] обнаружили, что у больных с ХБП были более высокие показатели смертности от всех причин по сравнению с пациентами без нарушения функции почек.

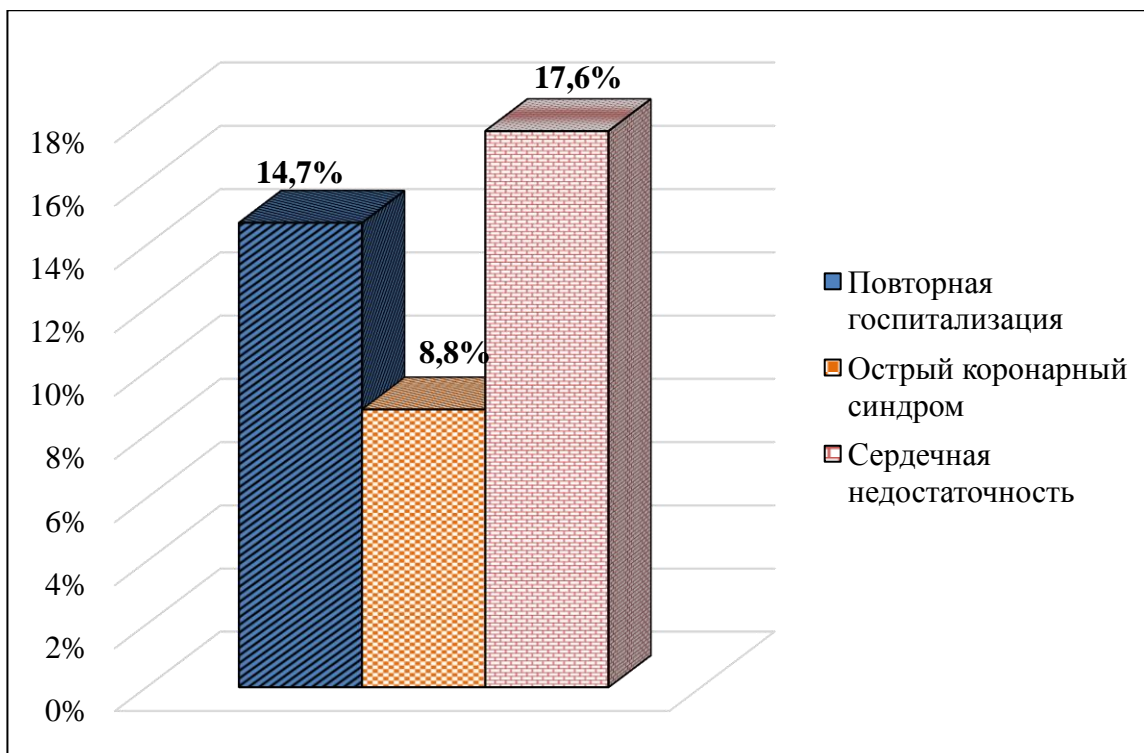


Рисунок 3.15 – Прогноз больных ОКСБПСТ с СНУСФВ ЛЖ в сочетании с ХБП на третьем месяце заболевания

Таким образом, у пациентов с ОКСБПСТ при СНУСФВ ЛЖ более выраженная почечная дисфункция соответствовала наиболее тяжелым типам ДД ЛЖ при одинаковой систолической функции ЛЖ. Обнаружен сильный уровень корреляции между показателями почечной и диастолической функций. При нарушении функции почек отмечается тенденция к неблагоприятному влиянию ХБП на краткосрочный прогноз у пациентов с ОКСБПСТ с СНУСФВ ЛЖ.

#### **3.4. Нарушение ренальной функции у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса в зависимости от нарушения диастолы левого желудочка**

В исследованиях распространенность ренальной дисфункции при СН вне декомпенсации составляет около 50% [3, с. 1438, 145, с. 3]. В работах острой декомпенсации СН частота почечной дисфункции выше, чем в

исследованиях стабильного течения хронической СН [172, с. 43]. В условиях декомпенсации СН основной движущей силой ренальной недостаточности, по-видимому, является острый застой с высоким центральным давлением [66, с. 383, 67, с. 716]. Острая декомпенсация СН менее изучена, чем стабильное течение хронической СН. Поскольку многие больные имеют эпизод острой СН помимо хронической СН, вероятно, существует частичное совпадение патогенеза острой и хронической СН. При СНСнФВ ЛЖ прогрессирование СН происходит в первую очередь вследствие потери кардиомиоцитов из-за ишемии миокарда при КБС и кардиомиопатий с последующей активацией РААС, СНС [1, с. 130].

При изучении данных четвертой группы пациентов ОКСБПСТ с СНСнФВ ЛЖ определили (рисунок 3.16), что чаще регистрировался псевдонормальный тип ДД ЛЖ – в 53,1% случаев, тогда как у 46,9% больных выявлен рестриктивный тип ДД ЛЖ. Исследование работы почек показало, что ее ухудшение различной степени встречалось во всех подгруппах пациентов. Застой в почках вследствие высокого венозного давления, повышенного внутрибрюшного давления и низкого ударного объема приводит к снижению перфузионного давления в клубочках и снижению СКФ [65, с. 843, 66, с. 383]. При застойных явлениях в почках снижение кровотока в почечной коре и канальцах является причиной развития разной степени повреждения канальцев [65, с. 843]. Кроме того, гипоксия и снижение перфузии активируют воспалительные и фиброзные процессы в почках, что ведет к ухудшению их структуры и функции. Нарушения в микроциркуляции также способствуют активации механизмов, таких как РААС, что усугубляет отек и задержку жидкости в организме, создавая порочный круг, который поддерживает ухудшение почечной функции.

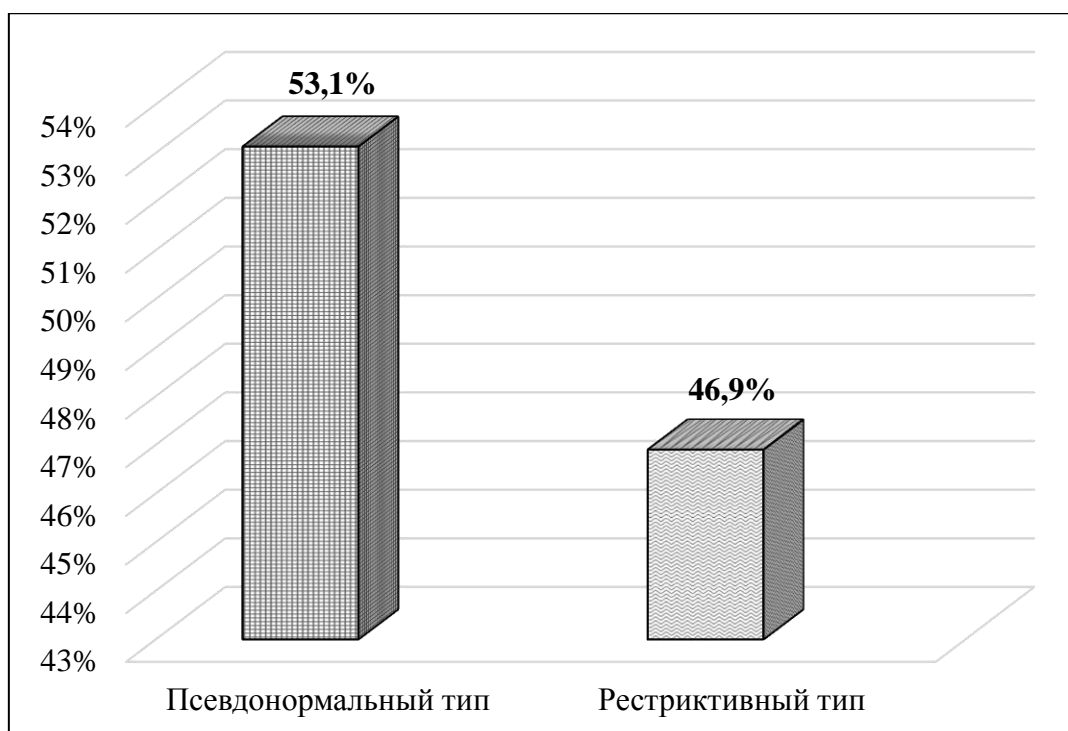


Рисунок 3.16 – Частота ДД ЛЖ у больных ОКСПИСТ с СНСнФВ ЛЖ

Примечание: \* - достоверность различий,  $p < 0,05$

При детальном исследовании ренальной функции обнаружено, что показатели работы почек достоверно отличались и полученные изменения зависели от степени выраженности ДД ЛЖ (табл. 3.16.). Так, СКФ составила в подгруппе пациентов с ДД ЛЖ по типу псевдонормального типа  $43,18 \pm 1,86$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ , в то время как в подгруппе с рестриктивным типом ДД ЛЖ СКФ была  $37,21 \pm 1,08$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  ( $p < 0,0001$ ). Определено, что больные во второй подгруппе имеют более тяжелые сдвиги в показателях альбуминурии –  $157,40 \pm 6,54$  мг/сут по сравнению с больными с ДД ЛЖ по типу псевдонормального наполнения –  $136,47 \pm 7,13$  мг/сут ( $p < 0,0001$ ). Также, выявлены достоверные изменения и в уровнях суточной протеинурии –  $398,94 \pm 11,95$  мг во второй подгруппе против  $299,47 \pm 13,96$  мг ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 3.16. – Основные лабораторные и ЭХОКГ показатели у больных ОКСБПСТ с СНСнФВ ЛЖ

Показатели	1-я подгруппа (n=17)	2-я подгруппа (n=15)	p
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	43,18±1,86	37,21±1,08	<0,0001
СМАУ, мг/сут	136,47±7,13	157,40±6,54	<0,0001
СЭБ, мг/сут	299,47±13,96	398,94±11,95	<0,0001
NTproBNP, пг/мл	1450,732±192,059	1939,445±525,319	0,003
ЛП, см	5,01±0,15	5,17±0,15	0,002
иОЛП, мл/м <sup>2</sup>	47,52±2,16	48,05±1,27	0,414
КДР ЛЖ, см	6,09±0,33	6,10±0,33	0,967
КСР ЛЖ, см	4,70±0,33	4,54±0,29	0,165
КДО ЛЖ, мл <sup>3</sup>	187,78±8,87	197,99±9,09	0,003
иКДО ЛЖ, мл <sup>3</sup> /м <sup>2</sup>	91,68±7,58	98,75±10,03	0,031
КСО ЛЖ, мл <sup>3</sup>	90,41±7,52	97,14±7,67	0,020
иКСО ЛЖ, мл <sup>3</sup> /м <sup>2</sup>	51,88±3,99	55,67±6,18	0,054
Е ЛЖ, см/с	64,65±5,82	88,27±2,21	<0,0001
А ЛЖ, см/с	39,12±4,36	40,87±2,64	0,187
Отношение Е/А, ед	1,66±0,20	2,1±0,11	<0,0001
e' medial, см/с	3,83±0,35	5,12±0,64	<0,0001
Отношение Е/e', ед	16,95±1,26	17,47±2,06	0,406
ДТ ЛЖ, мс	182,88±7,34	149,33±4,03	<0,0001
ФИВР, мс	56,71±1,65	57,53±2,69	0,297
ФИВС, мс	37,88±3,28	36,42±1,59	0,116
ФВ ЛЖ, %	37,47±1,37	37,33±1,29	0,774
КДП ПЖ, см <sup>2</sup>	35,82±1,67	36,67±1,11	0,108
КСП ПЖ, см <sup>2</sup>	21,53±1,18	21,40±1,12	0,753
ИФП ПЖ, %	20,82±2,07	20,93±2,05	0,881
ТАPSE, мм	11,24±0,97	11,20±0,94	0,918
МЖА, мс	40,17±2,05	40,57±1,65	0,548
ГВЖА, мс	101,84±3,20	103,98±3,47	0,079

Примечание: p - достоверность различий

При корреляционном исследовании лабораторных и ЭХОКГ величин было обнаружено, что индикаторы функции почек (СКФ, СМАУ и суточная протеинурия) достоверно связаны с основными диастолическими

показателями ЛЖ (табл. 3.17.). Так, выявлена очень сильная корреляционная связь между максимальной скоростью раннего диастолического наполнения ЛЖ со СКФ ( $r=-0,894$ ,  $p<0,0001$ ) и с уровнем суточной протеинурии ( $r=0,948$ ,  $p<0,0001$ ), в то время как с альбуминурией связь была сильной ( $r=0,742$ ,  $p<0,0001$ ). Аналогичная сильная корреляция с ренальной дисфункцией обнаружены и в показателях отношения скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к позднему, скорости движения фиброзного кольца митрального клапана и времени замедления пика E ( $p<0,0001$ ). Обращает на себя внимание связь умеренной силы между сдвигами в работе почек и величиной МНУП ( $p<0,0001$ ). Подобные результаты были получены в регистре KorHF [122, с. 730], где обнаружено, что уровень СКФ зависел от показателей МНУП. Снижение почечной элиминации МНУП частично объясняется повышением МНУП. Однако, МНУП – это сердечный нейрогормон, который в основном секретируется желудочками в ответ на увеличение напряжения стенок. Согласно закону Лапласа, натяжение стенки напрямую коррелирует с давлением стенки и диаметром ЛЖ. Таким образом, пациенты с СНСнФВ ЛЖ имеют более высокие уровни МНУП по сравнению с больными СНСФВ и СНУСФВ ЛЖ.

Таблица 3.17. – Корреляционная связь между почечными и диастолическими переменными

Показатели	СКФ	СМАУ	СЭБ
Е ЛЖ	$r=-0,894$ ( $p<0,0001$ )	$r=0,742$ ( $p<0,0001$ )	$r=0,948$ ( $p<0,0001$ )
Е/А ЛЖ	$r=-0,797$ ( $p<0,0001$ )	$r=0,682$ ( $p<0,0001$ )	$r=0,828$ ( $p<0,0001$ )
e' medial	$r=-0,733$ ( $p<0,0001$ )	$r=0,645$ ( $p<0,0001$ )	$r=0,824$ ( $p<0,0001$ )
ДТ ЛЖ	$r=0,859$ ( $p<0,0001$ )	$r=-0,855$ ( $p<0,0001$ )	$r=-0,932$ ( $p<0,0001$ )
КДО ЛЖ	$r=-0,437$ ( $p=0,012$ )	$r=0,407$ ( $p=0,021$ )	$r=0,484$ ( $p=0,005$ )
NTproBNP	$r=-0,552$ ( $p<0,0001$ )	$r=0,501$ ( $p=0,004$ )	$r=0,545$ ( $p=0,001$ )

Примечание: p - достоверность различий

На следующем исследовании для определения ЭХОКГ индексов, влияющих на нарушение работы почек у пациентов ОКСБПСТ при СНСнФВ,

был рассчитан множественный линейный регрессионный анализ (табл. 3.18.). Выявлено, что предиктором снижения уровня СКФ ( $R^2=79,9\%$ ), оказалась максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ ( $p<0,0001$ ).

Таблица 3.18. – Линейный регрессионный анализ ЭХОКГ показателей, влияющих на СКФ, СМАУ и СЭБ

Независимая переменная	Зависимая переменная					
	СКФ $R^2=79,9\%$		СМАУ $R^2=87,9\%$		СЭБ $R^2=97,3\%$	
	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>B</i>	<i>p</i>
ЛП			-0,238	0,028		
Объем ЛП					0,120	0,002
Е ЛЖ	-0,894	0,0001			1,699	0,001
e' medial					-1,193	0,014
Е/е'					-0,739	0,007
DT ЛЖ			-0,978	0,0001	-0,439	0,0001
ФВ ЛЖ					0,104	0,004

Примечания:

1.  $R^2$ - коэффициент детерминации;
2. *B* - коэффициент регрессии;
3. *p* - достоверность различий

На изменения показателей СМАУ ( $R^2=87,9\%$ ) влияли размеры ЛП ( $p=0,025$ ) и время замедления пика Е ( $p<0,0001$ ). Показатель суточной протеинурии ( $R^2=97,3\%$ ) прогнозировали объем ЛП ( $p=0,002$ ), максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ ( $p=0,001$ ), скорость движения фиброзного кольца митрального клапана ( $p=0,014$ ), соотношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и скорости движения фиброзного кольца митрального клапана ( $p=0,007$ ), время торможения пика Е ( $p<0,0001$ ) и ФВ ЛЖ ( $p=0,004$ ).

Проспективный сравнительный анализ сдвигов результатов у подгруппы больных ОКСБПСТ с СНСнФВ ЛЖ на третьем месяце (табл. 3.19.) показал на фоне сохранения нарушения функции диастолы формирование признаков ХБП в обеих подгруппах.



Таблица 3.19. – Показатели систолической, диастолической и почечной дисфункций у больных ОКСБПСТ с СНСФВ ЛЖ на третьем месяце

Показатели	1-я подгруппа (n=17)	2-я подгруппа (n=15)	p
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	39,06±1,82	34,07±1,51	<0,0001
СМАУ, мг/сут	143,64±6,21	166,60±7,09	<0,0001
СЭБ, мг/сут	336,32±16,18	433,96±14,02	<0,0001
ЛП, см	5,04±0,12	5,14±0,07	0,009
иОЛП, мл/м <sup>2</sup>	47,77±1,86	48,13±1,33	0,528
КДР ЛЖ, см	6,09±0,33	6,05±0,31	0,708
КСР ЛЖ, см	4,69±0,27	4,54±0,23	0,096
КДО ЛЖ, мл <sup>3</sup>	189,85±8,08	194,95±7,79	0,080
иКДО ЛЖ, мл <sup>3</sup> /м <sup>2</sup>	91,17±6,65	98,90±9,94	0,014
КСО ЛЖ, мл <sup>3</sup>	90,65±7,15	97,57±7,76	0,013
иКСО ЛЖ, мл <sup>3</sup> /м <sup>2</sup>	52,06±3,47	55,73±5,64	0,039
Е ЛЖ, см/с	68,71±7,45	87,27±2,19	<0,0001
А ЛЖ, см/с	46,59±8,91	41,13±3,11	0,028
Отношение Е/А, ед	1,52±0,27	2,12±0,15	<0,0001
е' medial, см/с	3,88±0,31	5,10±0,58	<0,0001
Отношение Е/е', ед	17,47±1,74	16,63±3,11	0,344
ДТ ЛЖ, мс	182,59±6,96	150,47±3,31	<0,0001
ФИВР, мс	56,47±1,81	58,80±3,73	0,029
ФИВС, мс	37,88±3,87	37,20±1,78	0,536
ФВ ЛЖ, %	38,0 (37,0; 38,0)	38,0 (37,0; 38,0)	0,737
КДП ПЖ, см <sup>2</sup>	36,00±1,23	36,87±1,13	0,047
КСП ПЖ, см <sup>2</sup>	22,06±0,75	21,67±0,72	0,143
ИФП ПЖ, %	20,88±1,49	20,80±1,57	0,880
ТАРСЕ, мм	11,0 (11,0; 12,0)	12,0 (11,0; 12,0)	0,331
МЖА, мс	39,92±1,74	39,74±1,65	0,770
ГВЖА, мс	101,76±2,55	103,99±2,86	0,026

Примечание: p - достоверность различий

Одновременно в обеих подгруппах пациентов (рисунок 3.17) замечена отрицательная динамика в уровнях СКФ. Так, в подгруппе больных с ДД ЛЖ с псевдонормальным типом СКФ на первые сутки госпитализации составила 43,18±1,86 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> против 39,06±1,82 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> на третьем месяце

болезни, в то время как в подгруппе с рестриктивным типом ДД ЛЖ СКФ исходно была  $37,21 \pm 1,08$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  против  $34,07 \pm 1,51$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  через три месяца ( $p < 0,0001$ ).

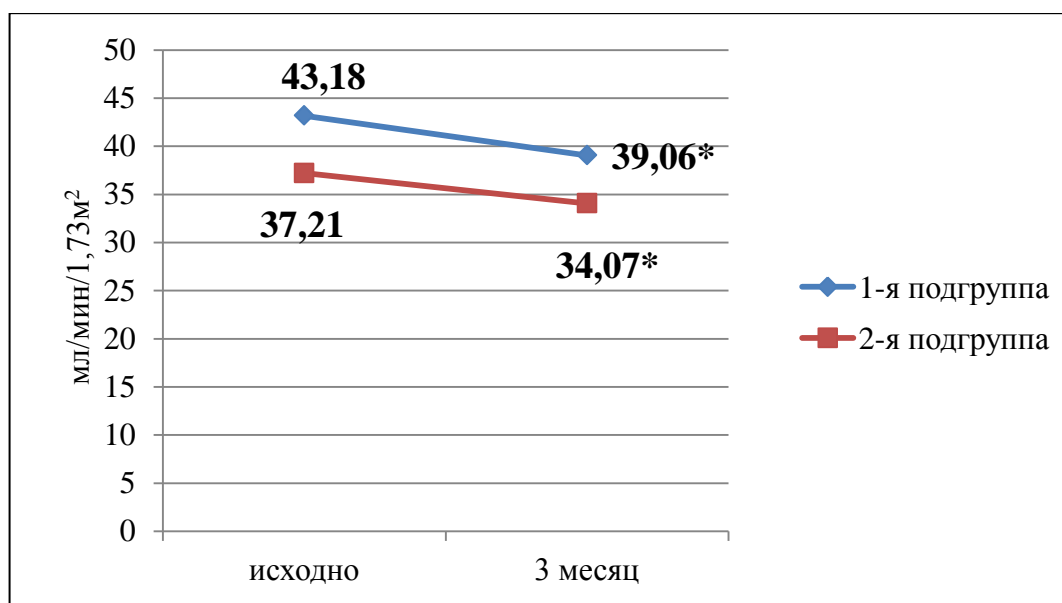


Рисунок 3.17 – Изменения СКФ у пациентов ОКСБПСТ с СНСнФВ ЛЖ на третьем месяце

Примечание: \* - достоверность различий,  $p < 0,0001$

В показателях СМАУ в подгруппах пациентов с ДД ЛЖ обнаружено дальнейшее повышение альбуминурии в течение трех месяцев (рисунок 3.18). При этом тяжесть альбуминурии зависела от выраженности ДД ЛЖ. Так, в подгруппе больных с псевдонормальным типом ДД ЛЖ исходный уровень альбуминурии был равен  $136,47 \pm 7,13$  мг/сут против  $143,64 \pm 6,21$  мг/сут на третьем месяце заболевания. В первые сутки госпитализации средний уровень альбуминурии у пациентов с рестриктивным типом ДД ЛЖ составил  $157,40 \pm 6,54$  г/сут против  $166,60 \pm 7,09$  мг/сут через три месяца ( $p < 0,0001$ ). В обеих подгруппах (с псевдонормальным и рестриктивным типами ДД ЛЖ) сохраняется повышенное венозное давление вследствие не только нарушения в диастоле, но в систоле ЛЖ, что ухудшает почечную перфузию. Это приводит к гиперфльтрации в почках, повышенной проницаемости клубочков и увеличению уровня альбуминурии.

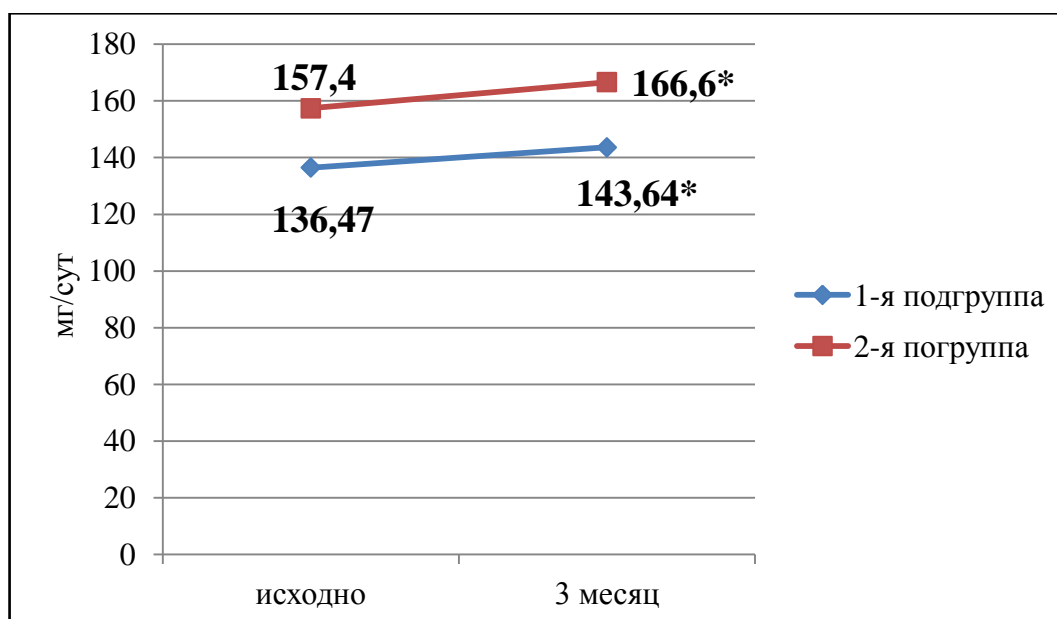


Рисунок 3.18 – Сдвиги СМАУ у пациентов ОКСБПСТ с СНСнФВ ЛЖ на третьем месяце

Примечание: \* - достоверность различий,  $p < 0,0001$

Отрицательные сдвиги отмечены также в величинах суточной протеинурии (рисунок 3.19). Уровень СЭБ в первой подгруппе пациентов исходно равнялся  $299,47 \pm 13,96$  мг против  $336,32 \pm 16,18$  мг на третьем месяце болезни. Аналогичные изменения в суточной потере белка, в свою очередь, обнаружены во второй подгруппе больных –  $398,94 \pm 11,95$  мг исходно против  $433,96 \pm 14,02$  мг через три месяца ( $p < 0,0001$ ). Это может быть связано с ухудшением почечной функции вследствие продолжительного застоя как в малом, так и в большом кругах кровообращения. При длительном повышении венозного давления снижается почечная перфузия, что приводит к гипоксии почечных тканей и повреждению почечных клубочков. Этот процесс способствует увеличению проницаемости сосудов клубочков, а также активации фиброзных изменений в почках, что ведет к более выраженной протеинурии. Протеинурия, в отличие от микроальбуминурии, является более поздним и более тяжелым признаком повреждения почечных структур, что указывает на более глубокие изменения в их функции.

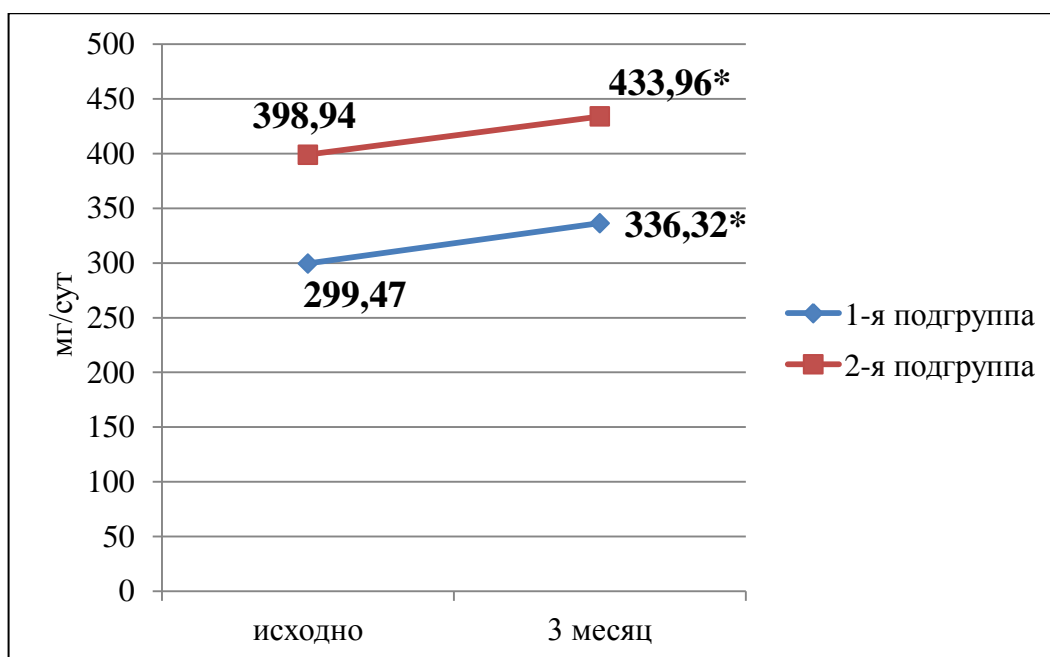


Рисунок 3.19 – Сравнения показателей СЭБ у пациентов ОКСПСТ с СНСнФВ ЛЖ исходно и на третьем месяце

Примечание: \* - достоверность различий,  $p < 0,0001$

Анализ прогноза больных ОКСПСТ со СНСнФВ ЛЖ выявил (рисунок 3.20), что при ухудшении функции почек частота повторных госпитализаций составила  $18,8\% \pm 6,9\%$  (95% ДИ 7,8%; 29,8%,  $p = 0,394$ ), острый коронарный синдром развился у  $12,5\% \pm 5,9\%$  больных (95% ДИ 0,9%; 24,1%,  $p = 0,201$ ), в то же время симптомы сердечной недостаточности усилились у  $18,8\% \pm 6,9\%$  (95% ДИ 7,8%; 29,8%,  $p = 0,394$ ). Результаты других исследований также показали, что нарушение функции почек было связано с более высокой частотой неблагоприятных событий [81, с. 536]. Это согласуется с концепцией кардиоренального синдрома, при котором ухудшение работы одной системы (сердца или почек) не только усугубляет состояние другой системы, но и увеличивает общий риск неблагоприятных исходов, таких как госпитализации, повторные эпизоды ОКС и прогрессирование сердечной недостаточности.

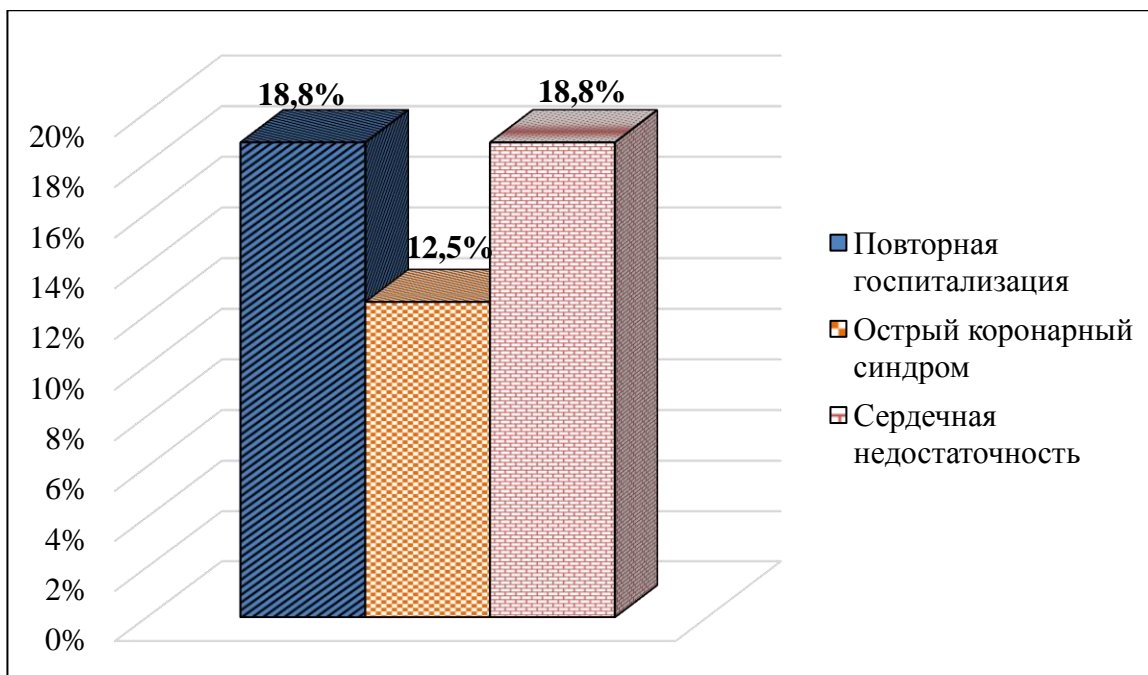


Рисунок 3.20 – Прогноз больных ОКСБПСТ с СНСФВ ЛЖ на третьем месяце заболевания

Исходя из выше указанного, обнаружено, что у больных СНСФВ ЛЖ снижение функции почек выявлено во всех подгруппах пациентов и степень ухудшения работы почек зависела от выраженности ДД ЛЖ. Отмечена достоверная корреляция между показателями функции почек и ДД ЛЖ. Эти данные подтверждают, что ухудшение работы почек может служить важным индикатором прогрессирования СН, особенно когда имеется выраженная ДД ЛЖ. При проспективном трехмесячном наблюдении обнаружено дальнейшее прогрессирование ХБП, а также тенденция к увеличению частоты неблагоприятных событий в группе СНСФВ ЛЖ. Это наблюдение подчеркивает необходимость комплексного подхода к лечению пациентов с сочетанными заболеваниями, такими как сердечная и почечная недостаточность, и акцентирует внимание на важности контроля за состоянием как сердца, так и почек. Для предотвращения прогрессирования ХБП и снижения частоты неблагоприятных исходов необходимо раннее и агрессивное вмешательство, направленное на улучшение ДД ЛЖ и предотвращение дальнейшего ухудшения функции почек.

### 3.5. Коронарный атеросклероз у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при различных формах сердечной недостаточности в зависимости от диастолической дисфункции левого желудочка

При коронарной ангиографии обнаружено, что более тяжелая степень атеросклероза коронарных артерий встречались, как и ожидалось, при более выраженных формах СН (рисунок 3.21).

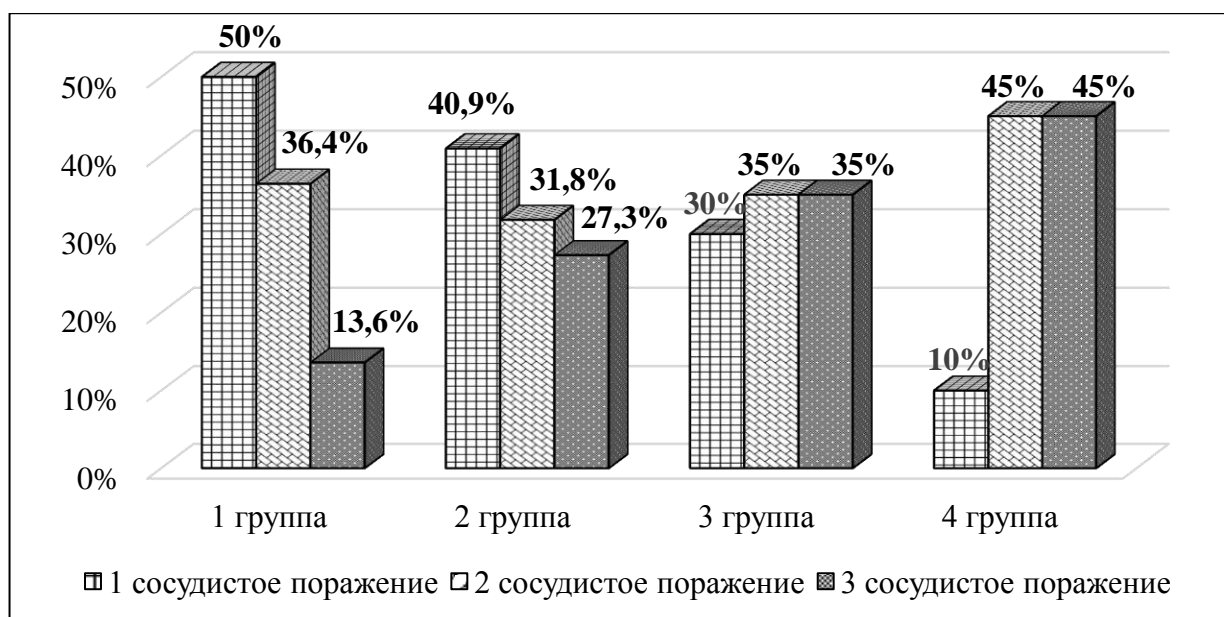


Рисунок 3.21 – Коронарная ангиография у больных ОКСБПСТ

По мере снижения ФВ ЛЖ одновременно выявлялось увеличение частоты двух и трех сосудистых поражений коронарных артерий. Так, в третьей группе пациентов атеросклеротические изменения в двух сосудах коронарных артериях составили 35% случаев, тогда как в четвертой группе больных аналогичные явления коронарного атеросклероза встретились среди 45% пациентов. Наиболее чаще (50%) одно сосудистое поражение коронарных артерий встречалось в первой группе больных. В то же время одно сосудистый атеросклероз коронарных артерий в четвертой группе больных отмечался всего лишь в 10% случаев. Наибольшая частота трех сосудистых атеросклеротических поражений коронарных артерий выявлялась в четвертой группе больных – 45% случаев. При этом

наименьшая частота многососудистых поражений коронарных артерий составила в первой группе пациентов – у 13,6%.

По результатам коронарной ангиографии в первой группе пациентов медикаментозное лечение требовалось у 77,3% пациентов, что свидетельствует о том, что более половины из них могут справиться с заболеванием консервативно. Однако в этой группе также есть пациенты, которым показаны более инвазивные методы: стентирование — у 9,1% и аортокоронарное шунтирование — у 13,6%. Это подчеркивает, что, несмотря на преобладание случаев, требующих лишь консервативной терапии, некоторые пациенты нуждаются в более серьезном вмешательстве. Во второй группе медикаментозное лечение потребовалось в 63,6%. Показания к стентированию осталось на уровне 9,1%, однако аортокоронарное шунтирование увеличилось до 27,3%, что может свидетельствовать о более тяжёлых случаях. В третьей группе фармакотерапия требовалась уже у 50% пациентов, а необходимость стентирования возросло до 15%. Показания к аортокоронарному шунтированию составило 35%, что говорит о заметном ухудшении состояния. Наконец, в четвертой группе лекарственная терапия было необходима только для 35%, однако показания к стентированию достигло 20%, а к шунтированию — 45% пациентов. Это подчеркивает значительную тяжесть состояния большинства пациентов этой группы, нуждающихся в более инвазивных вмешательствах.

Для выяснения тяжести поражения коронарного атеросклероза нами был произведен подсчет шкалы SYNTAX с использованием онлайн калькулятора. При последующем множественном сравнении по критерию Краскела – Уоллиса групп пациентов в отсутствие СН и различными типами СН в зависимости от уровня ФВ ЛЖ были выявлены значимые различия в переменной шкалы SYNTAX. Нами установлено, что степень тяжести коронарного атеросклероза достоверно была выражена при отягощенных формах СН (табл. 3.20.). Наибольшее количество баллов по шкале SYNTAX набрали пациенты в группе СН<sub>Сн</sub>ФВ ЛЖ – 26,4±6,2. При этом наименее

тяжелая степень коронарного атеросклероза оказалась в группе пациентов с СНСФВ ЛЖ –  $10,4 \pm 4,8$  баллов ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 3.20. – Ангиографические показатели распространения поражения в коронарных артериях при ОКСБПСТ в различных группах СН

Ангиография	1 группа (n=22)	2 группа (n=22)	3 группа (n=20)	4 группа (n=20)
SYNTAX, баллы	$10,4 \pm 4,8$	$21,8 \pm 6,3$	$22,2 \pm 6,8$	$26,4 \pm 6,2$

Примечания:

1. достоверность различий для шкалы SYNTAX:  $p_{1-2} < 0,0001$ ,  $p_{1-3} < 0,0001$ ,  $p_{1-4} < 0,0001$ ,  $p_{2-3} = 0,668$ ,  $p_{2-4} < 0,001$ ,  $p_{3-4} < 0,143$ ;
2. 1 - 1 группа, 2 - 2 группа, 3 - 3 группа, 4 - 4 группа

Диаграмма размаха для шкалы SYNTAX в исследуемых группах пациентов с ОКСБПСТ продемонстрирована на рисунке 3.22.

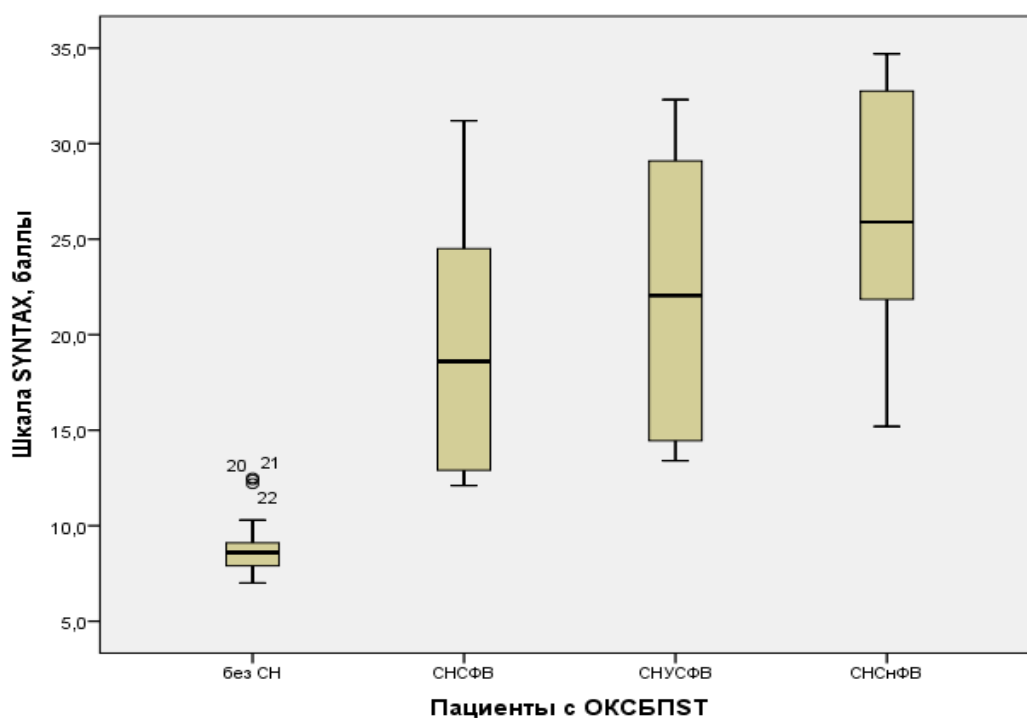


Рисунок 3.22 – Диаграмма размаха для шкалы SYNTAX

При исследовании взаимосвязи между шкалой SYNTAX и маркерами, отражающими степень почечного повреждения получены значимые статистические результаты (таб. 3.21.). Выявлена значительная отрицательная корреляция ( $r = -0,715$ ,  $p < 0,0001$ ) между шкалой SYNTAX, отражающей сложность и тяжесть коронарного атеросклероза, и СКФ. Это указывает на то,



что ухудшение коронарного кровотока, характерное для пациентов с более сложным коронарным атеросклерозом, тесно связано с нарушением почечной функции.

Таблица 3.21. – Корреляция между ренальными показателями и тяжестью коронарного атеросклероза.

Показатели	СКФ	СМАУ	СЭБ
Шкала SYNTAX	$r=-0,715$ ( $p<0,0001$ )	$r=0,625$ ( $p<0,0001$ )	$r=0,660$ ( $p<0,0001$ )

Также была выявлена положительная корреляция ( $r=0,625$ ,  $p<0,0001$ ) между шкалой SYNTAX и уровнем микроальбуминурии. Это свидетельствует о том, что при более тяжелых формах коронарного поражения атеросклерозом наблюдается повышение уровня микроальбумина в моче, что является ранним маркером повреждения почек. Результаты исследования подтверждают наличие тесной связи между тяжестью коронарного атеросклероза, оцененной с помощью шкалы SYNTAX, и показателями почечной функции у пациентов ОКСБИСТ и СН. Ухудшение коронарного кровотока, прогрессирование ишемии миокарда и активация патологических процессов, таких как гипоперфузия почек, воспаление и оксидативный стресс, играют ключевую роль в развитии почечных осложнений у этих пациентов. Корреляция между шкалой SYNTAX и уровнем суточной протеинурии также была значимой ( $r=0,660$ ,  $p<0,0001$ ). Протеинурия, особенно в сочетании с микроальбуминурией, может быть связана с более выраженным повреждением почечных структур в ответ на ишемию и дисфункцию ЛЖ. Нарушения в микроциркуляции, связаны с фиброзом сосудистой стенки, воспалением и ухудшением функции почек. Кроме того, повышенный уровень протеинов в моче может быть следствием изменений в почечных клубочках, происходящих как результат хронической гипоперфузии и активации РАСС, что приводит к ухудшению функции почек.

На следующем этапе исследования при более подробном рассмотрении больных ОКСБПСТ в отсутствие СН оказалось, что при наличии ДД ЛЖ двух и трех сосудистые поражения коронарных артерий встречались чаще, чем в подгруппе без ДД ЛЖ (рисунок 3.23). Так, при ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации в группе пациентов без наличия СН встречаемость трех сосудистых поражений коронарных артерий составила 18,1%, тогда так в подгруппе без ДД ЛЖ многососудистое поражение коронарных артерий было обнаружено только у 9,1% больных. Чаще всего в подгруппе больных с ДД ЛЖ регистрировалась двух сосудистая форма атеросклероза коронарных артерий – у 45,5% пациентов, в то время как данная форма коронарного атеросклероза составила в 27,3% случаев в подгруппе больных ОКСБПСТ в отсутствие ДД ЛЖ ( $p<0,05$ ). Кроме этого существенно отличалась частота одно сосудистого поражения коронарных артерий – 63,6% в подгруппе без ДД ЛЖ и 36,4% в подгруппе пациентов с ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации ( $p<0,05$ ).

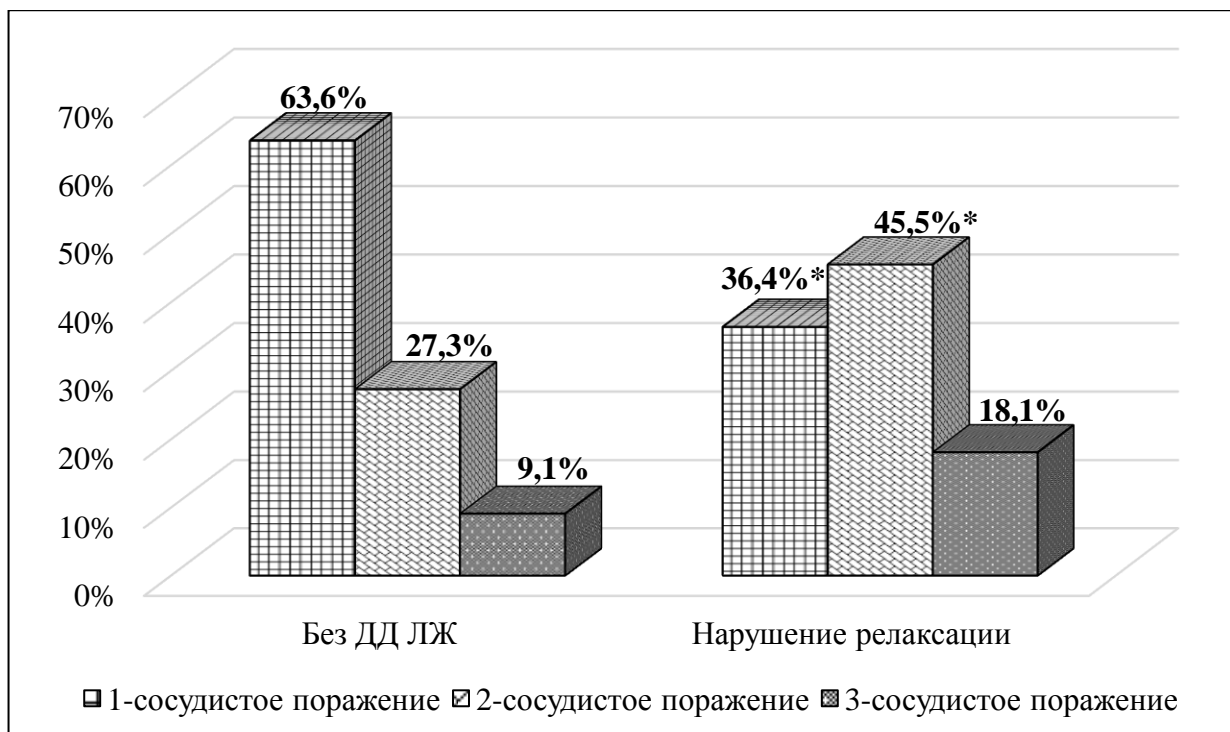


Рисунок 3.23 – Коронарная ангиография у больных ОКСБПСТ в отсутствие СН в зависимости от ДД ЛЖ

Примечание: \* - достоверность различий,  $p<0,05$

Также степень коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX достоверно оказалась более тяжелой в подгруппе пациентов с ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации –  $12,4 \pm 5,9$  баллов против  $8,2 \pm 1,4$  баллов в подгруппе без ДД ЛЖ (табл. 3.22.).

Таблица 3.22. – Степень выраженности коронарного атеросклероза в группе больных ОКСБПСТ в отсутствие СН в зависимости от ДД ЛЖ

Параметр	Без ДД ЛЖ (n=11)	Нарушение релаксации (n=11)	p
Шкала SYNTAX, баллы	$8,2 \pm 1,4$	$12,4 \pm 5,9$	0,042

Примечание: p - достоверность различий

Ишемия миокарда, вызванная КБС, вызывает дисфункцию миокарда. В ответ на острую ишемию ДД ЛЖ развивается до того, как нарушение систолы становится очевидной. Функция диастолы при КБС изменяется в различной степени. Во время острой ишемии возникают отчетливые аномалии – увеличивается давление наполнения ЛЖ [37, с. 614]. Отношение диастолического давления к объему смещено вверх вследствие измененной релаксации миокарда, повышенной жесткости мышц, взаимодействия желудочков. Резкий подъем давления в ЛП может несколько увеличить скорость наполнения, учитывая пониженную податливость ЛЖ. Фиброз миокарда из-за длительного атеросклероза может повышать давление наполнения, но степень повышения тесно связана со статусом внутрисосудистого объема. Сдвиги в соотношении диастолического давления и объема отражают потерю эластичности камеры из-за увеличения жесткости миокарда. Таким образом, ДД ЛЖ является более чувствительным детерминантом при КБС, чем систолическая дисфункция.

Результаты коронарной ангиографии также показали различия в группе больных ОКСБПСТ с СНСФВ ЛЖ (рисунок 3.24). Оказалось, что при наличии ДД ЛЖ по типу псевдонормального наполнения увеличивается число атеросклеротически пораженных коронарных артерий. Трех

сосудистый коронарный атеросклероз в данной подгруппе составил 36,4% случаев, двух сосудистое поражение – у 27,2%, тогда как поражение одного сосуда – у 36,4%.

В подгруппе больных с ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации одно сосудистый коронарный атеросклероз встретился в 45,5% случаев, вовлечение двух коронарных артерий обнаружено у 36,4% пациентов. При этом выраженный атеросклероз в трех коронарных артериях выявлен у 18,1% больных.

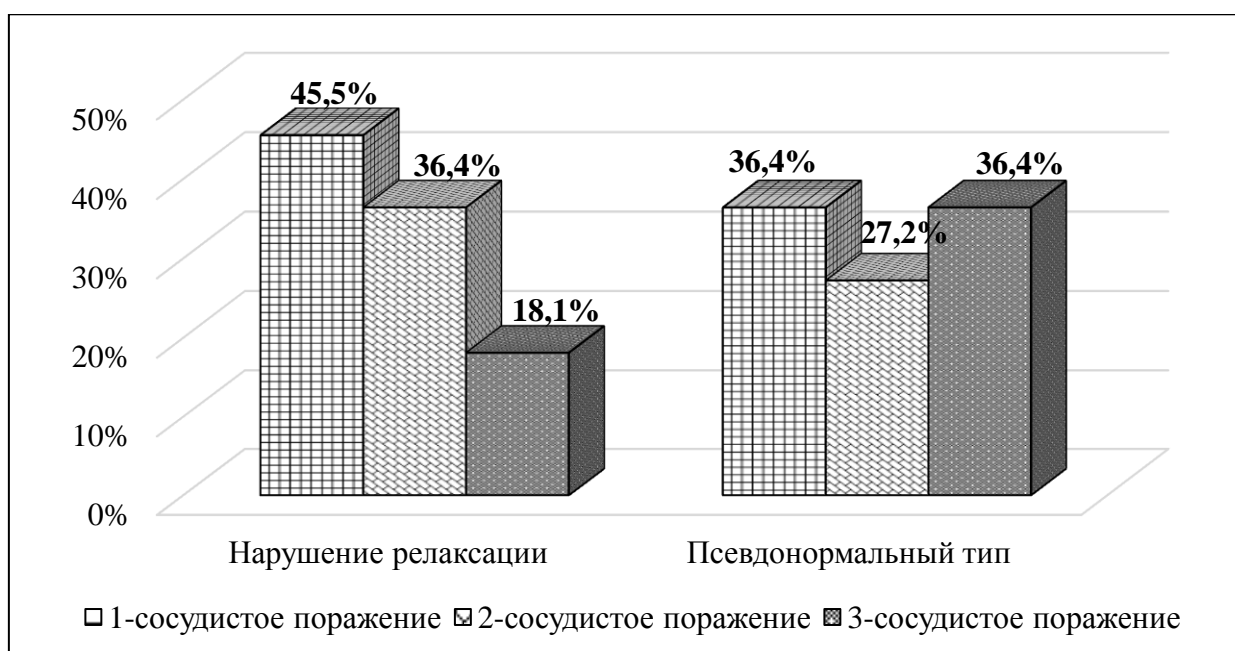


Рисунок 3.24 – Коронарная ангиография у больных ОКСБПСТ при СНСФВ ЛЖ в зависимости от ДД ЛЖ

Подсчет шкалы SYNTAX определил, что более тяжелая степень атеросклеротического поражения коронарных артерий достоверно чаще встречалась в подгруппе пациентов с более выраженной формой ДД ЛЖ (табл. 3.23.). Так, по шкале SYNTAX в подгруппе больных с ДД ЛЖ по псевдонормальному типу коронарный атеросклероз составил  $24,8 \pm 6,2$  баллов против  $19,1 \pm 5,4$  баллов в подгруппе пациентов с ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации ( $p=0,021$ ).

Таблица 3.23. – Степень выраженности коронарного атеросклероза в группе больных ОКСБПСТ с СНСФВ ЛЖ в зависимости от ДД ЛЖ

Параметр	Нарушение релаксации (n=11)	Псевдонормальный тип (n=11)	p
Шкала SYNTAX, баллы	19,1±5,4	24,8±6,2	0,021

Примечание: p - достоверность различий

В группе пациентов ОКСБПСТ при СНУСФВ ЛЖ более значительное атеросклеротическое поражение коронарных артерий чаще выявляли при наличии более выраженного типа ДД ЛЖ (рисунок 3.25). По данным коронарной ангиографии установлено, что при псевдонормальном типе ДД ЛЖ трех сосудистое поражение коронарных артерий составил 42,9%, двух сосудистый коронарный атеросклероз обнаружен у 35,7% больных, а одно сосудистое поражение – у 21,4% пациентов. По сравнению с предыдущей подгруппой наименее значимое атеросклеротическое поражение коронарных артерий было определено в подгруппе пациентов с ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации – трех сосудистый коронарный атеросклероз обнаружен в 16,7% случаев, двух сосудистое поражение у 33,3% больных, в то время как одно сосудистый коронарный атеросклероз у половины больных (50%). У пациентов с более тяжелым атеросклерозом коронарных артерий, как правило, имеется значительное сужение сосудов и ухудшение коронарной перфузии. Это приводит к хронической ишемии миокарда, которая способствует повреждению кардиомиоцитов, нарушению их функции и структурным изменениям в миокарде. Одним из таких изменений является ДД ЛЖ. Хроническая ишемия миокарда вызывает гипоксию, активацию воспаления и фиброз, что увеличивает жесткость миокарда и ухудшает его способность к расслаблению в диастолу, что является основным механизмом развития ДД ЛЖ.

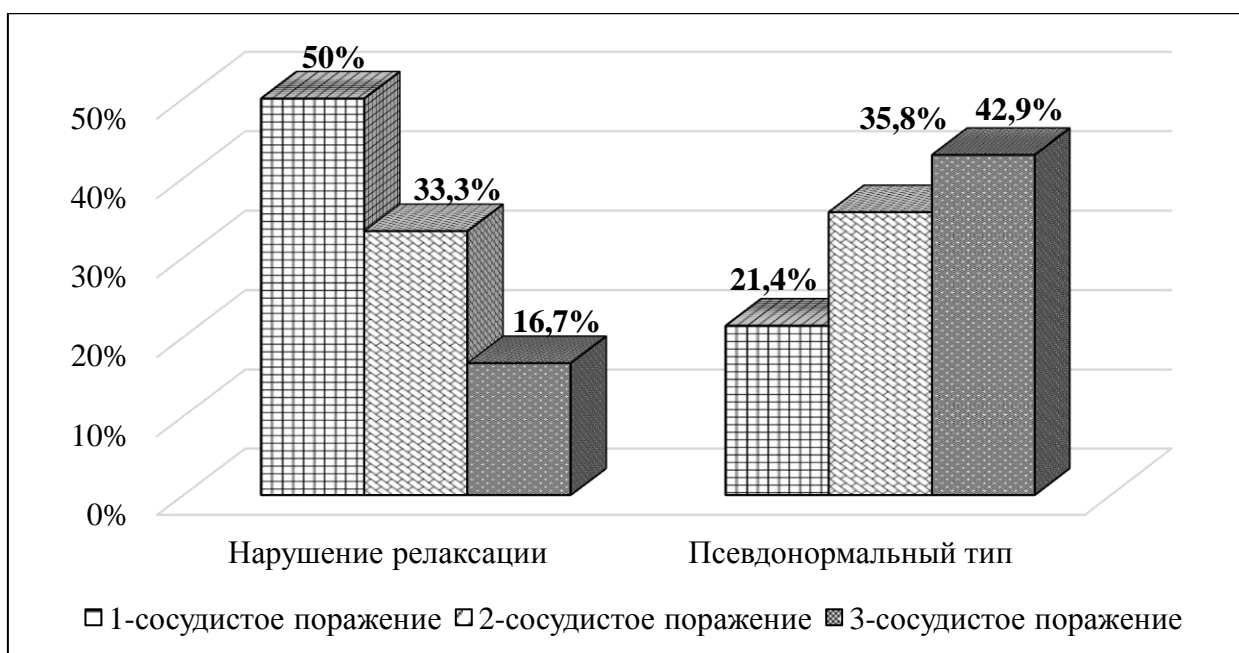


Рисунок 3.25 – Коронарная ангиография у больных ОКСБПСТ при СНУСФВ ЛЖ в зависимости от типов ДД ЛЖ

По результатам подсчета шкалы SYNTAX (табл. 3.24.) тяжесть коронарного атеросклероза также оказалась наиболее значительной при наличии псевдонормального типа ДД ЛЖ –  $24,1 \pm 6,6$  баллов. При этом шкала SYNTAX в подгруппе больных с ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации равнялась  $17,7 \pm 5,2$  баллам.

Таблица 3.24. – Степень выраженности коронарного атеросклероза в группе больных ОКСБПСТ с СНУСФВ ЛЖ в зависимости от ДД ЛЖ

Параметр	Нарушение релаксации (n=6)	Псевдонормальный тип (n=14)	p
Шкала SYNTAX, баллы	$17,7 \pm 5,2$	$24,1 \pm 6,6$	0,049

Примечание: p - достоверность различий

Наиболее тяжелое атеросклеротическое поражение коронарных артерий обнаружено в последней группе пациентов – СНСнФВ ЛЖ (рисунок 3.26). При рестриктивном типе ДД ЛЖ трех сосудистый коронарный атеросклероз установлен в половине (50%) случаев, тогда как двух

сосудистое коронарное поражение найдено у 40% больных. В то же время двух сосудистый коронарный атеросклероз выявлен у половины каждого второго пациента в подгруппе с псевдонормальным типом ДД ЛЖ, трех сосудистое поражение коронарных артерий определено у 40% больных. Одно сосудистый коронарный атеросклероз обнаружен в равном количестве в обеих подгруппах пациентов – в 10%.

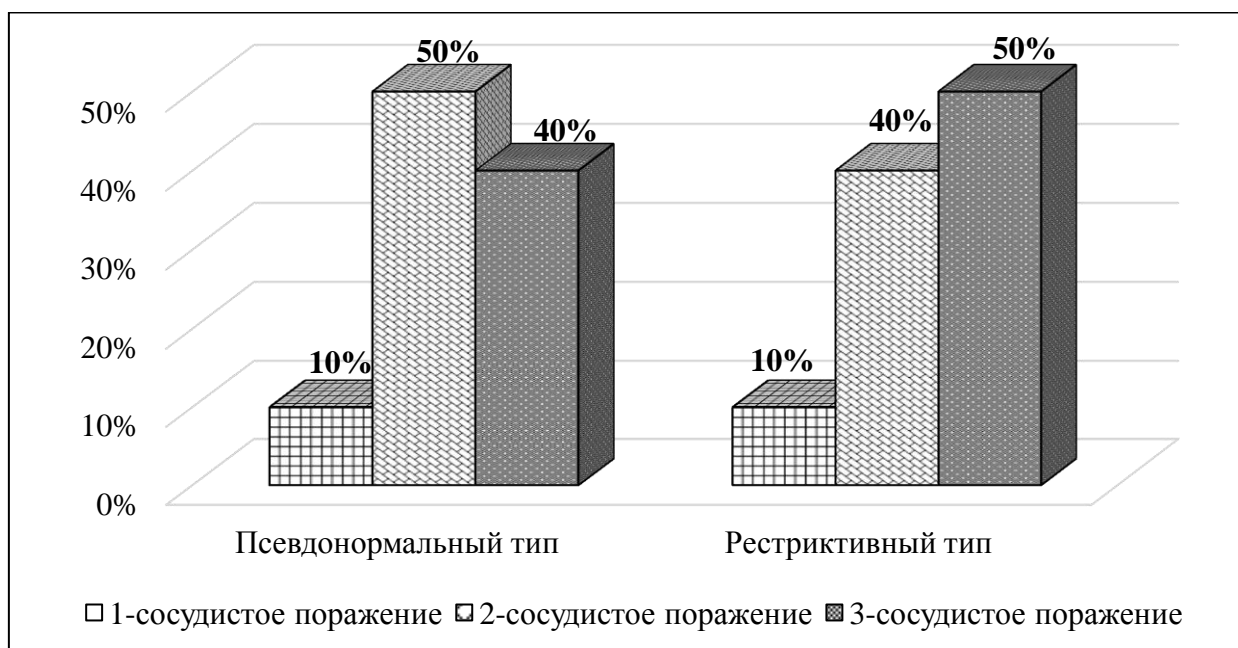


Рисунок 3.26 – Коронарная ангиография у больных ОКСБПСТ при СНСнФВ ЛЖ в зависимости от ДД ЛЖ

Тяжесть коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX имели лишь тенденцию к увеличению (табл. 3.25.) в подгруппе с рестриктивным типом ДД ЛЖ –  $28,5 \pm 6,1$  баллов по сравнению с подгруппой больных с ДД ЛЖ по типу псевдонормального наполнения –  $24,3 \pm 5,8$  баллов.

Таблица 3.25. Степень выраженности коронарного атеросклероза в группе больных ОКСБПСТ с СНСнФВ ЛЖ в зависимости от ДД ЛЖ

Параметр	Псевдонормальный тип (n=10)	Рестриктивный тип (n=10)	p
Шкала SYNTAX, баллы	$24,3 \pm 5,8$	$28,5 \pm 6,1$	0,131

Примечание: p - достоверность различий

Асинхронное диастолическое наполнение в ишемизированных областях миокарда может вызвать глобальное нарушение наполнения сердца. Это связано с тем, что ишемия может вызвать дисфункцию миокарда, затрудняя его нормальное расслабление и наполнение кровью. В своей работе Elshafey и соавт. определили взаимосвязь между тяжестью КБС и ДД ЛЖ [43, с. 240]. Возможно, что быстрое наполнение и растяжение коронарного русла является важной механической движущей силой для увеличения и поддержания релаксации ЛЖ, что критически важно для нормального диастолического наполнения. Хотя общий кровоток в стенозированной коронарной артерии может поставлять достаточно крови, скорость и степень кровотока в раннюю диастолу могут быть нарушены, что приводит к длительному расслаблению и изменению времени и скорости быстрого диастолического наполнения. Нарушения этих процессов может усугублять ДД ЛЖ и СН.

Таким образом, у пациентов ОКСБПСТ более выраженный коронарный атеросклероз часто наблюдается при значительных формах СН. Это также связано с степенью выраженности ДД ЛЖ. Такая взаимосвязь между атеросклерозом, СН и ДД ЛЖ имеет важное клиническое значение. Во-первых, понимание этих механизмов позволяет более точно оценить прогноз у пациентов с ОКСБПСТ, так как выраженная СН и тяжелая степень атеросклероза являются факторами риска для неблагоприятных исходов, таких как повторные эпизоды ОКС, прогрессирование СН и повышение частоты госпитализаций. Во-вторых, выявление этих взаимосвязей может существенно повлиять на диагностику, позволяя более раннее и точное определение степени тяжести состояния пациента, что необходимо для выбора адекватной лечебной стратегии и улучшения прогноза у таких пациентов.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Диастолическая дисфункция левого желудочка по типу нарушения релаксации встречалась в 56,7% пациентов острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST без сердечной недостаточности, у 57,1% пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и у 32,4% пациентов с сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка. Умеренная диастолическая дисфункция левого желудочка (псевдонормальный тип) диагностирована в 42,9% случаев при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, при умеренно сниженной фракции выброса левого желудочка – в 67,6% случаев, при сниженной фракции выброса левого желудочка – 53,1%, а рестриктивный тип встречался только при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка в 46,9% случаев.

2. При остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST без сердечной недостаточности при наличии диастолической дисфункции левого желудочка по типу нарушения релаксации выявлялась почечная дисфункция легкой степени. В трех группах с сердечной недостаточностью с сохраненной, умеренно сниженной, сниженной фракцией выброса левого желудочка более выраженная почечная дисфункция соответствовала наиболее тяжелым типам диастолической дисфункции левого желудочка при одинаковой систолической функции левого желудочка. В то же время дисфункция правого желудочка в сочетании с нарушением диастолы левого желудочка также способствовала ухудшению почечной функции.

3. На третий месяц заболевания на фоне лечения у пациентов без сердечной недостаточности в подгруппе с нарушением диастолической функции левого желудочка анализ данных показал улучшение функции почек. Сравнительный анализ пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с сердечной недостаточностью с сохраненной

фракцией выброса левого желудочка на третий месяц показал в подгруппе больных с диастолической дисфункцией левого желудочка по типу псевдонормального наполнения дальнейшее снижение почечной функции. На третий месяц заболевания в группах пациентов с умеренной сниженной и сниженной фракцией выброса левого желудочка обнаружилось дальнейшее прогрессирование хронической болезни почек. Выявлено, что наличие хронической болезни почек неблагоприятно влияет на краткосрочный прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с сердечной недостаточностью с сохраненной, умеренно сниженной и сниженной фракцией выброса левого желудочка.

4. При коронарной ангиографии пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST обнаружено, что более тяжелая степень атеросклероза коронарных артерий обуславливала более выраженные формы сердечной недостаточности и степень тяжести диастолической дисфункции левого желудочка. При этом наиболее тяжелое атеросклеротическое поражение коронарных артерий обнаружено в последней группе пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с сердечной недостаточностью с сниженной фракцией выброса левого желудочка.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У всех пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST наряду с оценкой систолической функции левого желудочка необходимо определение типа диастолической дисфункции левого желудочка. При этом необходима комплексная оценка почечной функции (скорость клубочковой фильтрации, суточная протеинурия, суточная микроальбуминурия). Сочетанное нарушение ренальной и диастолической функций является неблагоприятным предиктором отягощенного течения заболевания, и данные пациенты требуют тщательного наблюдения и медикаментозной терапии коронарной болезни сердца, почечной дисфункции и сердечной недостаточности.

2. Пациентам с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST даже при нормальной фракции выброса левого желудочка при наличии нарушения диастолы левого желудочка в сочетании с почечной дисфункцией необходима коронарная ангиография для определения показаний к реваскуляризации. При комбинации нарушения функции почек и наличия диастолической дисфункции у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной, умеренно сниженной и сниженной фракцией выброса приводит к ухудшению прогноза.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [Text] / [T.A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo et al.]. – European Heart Journal, 2021. – Vol. 42. – № 36. – P. 3599-3726.
2. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1-5: an up to date [Text] / [L. Di Lullo, A. Bellasi, V. Barbera et al.]. – Indian heart journal, 2017. – Vol. 69. – № 2. – P. 255-265.
3. **Damman, K.** The kidney in heart failure: an update [Text] / K. Damman, J. M. Testani. – European heart journal, 2015. – Vol. 36. – № 23. – P. 1437-1444.
4. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory- a position statement from the heart failure association of the European society of cardiology [Text] / [W. Mullens, K. Damman, J. M. Testani et al.]. – European Journal of Heart Failure, 2020. – Vol. 22. – № 4. – P. 584-603.
5. Роль факторов, влияющих на формирование хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [Текст] / [М. В. Куркина, А. Г. Автандилов, И. А. Крутовцев и др.]. – Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2017. – Т. 13. – № 5. – С. 615-621.
6. **Гаврюшина, С. В.** Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика [Текст] / С. В. Гаврюшина, Ф. Т. Агеев. – Кардиология, 2018. – Т. 58. – № 4S.– С. 55-64.
7. **Lauritsen, J.** Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis [Text] / J. Lauritsen, F. Gustafsson, J. Abdulla. – ESC Heart failure, 2018. – Vol. 5. – № 4. – P. 685-694.
8. Heart failure with preserved ejection fraction: a review of cardiac and noncardiac pathophysiology [Text] / [A. B. Gevaert, J. R. A. Boen, V. F. Segers et al.]. – Frontiers in physiology, 2019. – Vol. 10. – № 638. – P. 1-14.

9. Влияние сопутствующих заболеваний на ремоделирование и дисфункцию сердца при хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса [Текст] / Л. А. Камышникова, О.А. Ефремова. – Клиническая медицина, 2017. – Т. 95. № 12. – С. 1070-1076.
10. Зуева, Т. В. Коморбидность почечной и кардиальной патологии [Текст] / Т. В. Зуева, Т. В. Жданова, С. Е. Уразлина. – Медицинский вестник Северного Кавказа, 2019. – Т. 14. – № 4. – С. 711-717.
11. Камышникова, Л.А. Особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных с хронической болезнью почек. Современное состояние проблемы [Текст] / Л. А. Камышникова, О. А. Ефремова, Р. С. Пивовар. – Научные ведомости Белгородского государственного университета, 2017. – Т. 37. – № 5. – С. 13-21.
12. Мацкевич, С. А. Хроническая болезнь почек: кардиоренальные взаимоотношения [Текст] / С. А. Мацкевич. – Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2017. – № 1. – С. 4-10.
13. Нефрологические аспекты острого коронарного синдрома [Текст] / [М. В. Баталина, В. А. Федюнина, Н. В. Копылова и др.]. – Оренбургский медицинский вестник, 2019. – Т. 7. – № 1. – С. 14-19.
14. Беялов, Ф. И. Острый коронарный синдром и нарушение функции почек [Текст] / Ф. И. Беялов. – Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2016. – Т. 12. – № 1. – С. 72-78.
15. Heart failure and kidney disease [Text] / [D. Grande, M. I. Gioia, P. Terlizze et al.]. – Heart failure: from research to clinical practice, 2017. –Vol. 1067. – P. 219-238.
16. Jain, A. The renal–cardiac connection in subjects with preserved ejection fraction: a population-based study [Text] / A. Jain, C. Scott, H. H. Chen. – ESC Heart failure, 2017. – Vol. 4. – № 3. – P. 266-273.
17. Plasma volume and renal function predict six-month survival after hospitalization for acute decompensated heart failure [Text] / [K. C. Bilchick, N.

- Chishinga, A. M. Parker et al.]. – *Cardiorenal medicine*, 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 61-70.
18. Heart failure increases the risk of adverse renal outcomes in patients with normal kidney function [Text] / [L. K. George, S. K. G. Koshy, M. Z. Molnar et al.]. – *Circulation: heart failure*, 2017. – Vol. 10. – № 8. – P. 1-17.
19. Impact of chronic kidney disease on mortality and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome: a nationwide data linkage study [Text] / [H. L. Pilmore, F. Xiong, Y. Choi et al.]. – *Nephrology*, 2020. – Vol. 25. – № 7. – P. 535-543.
20. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference [Text] / [A. A. House, C. Wanner, M. J. Sarnak et al.]. – *Kidney international*, 2019. – Vol. 95. – № 6. – P. 1304-1317.
21. Acute coronary syndrome and renal impairment: a systematic review [Text] / [M. Di Mauro, V. Fiorentini, R. Mistrull et al.]. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 2022. – Vol. 23. – № 2. – P. 1-10.
22. Prognostic value of incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention following acute coronary syndrome: focus on CKD patients [Text] / [T. Cardi, A. Kayali, A. Trimaille et al.]. – *Journal of clinical medicine*, 2019. – Vol. 8. – № 6. – P. 1-15.
23. Кардиоренальный синдром у пациентов с ранними стадиями хронической сердечной недостаточности [Текст] / [А. О. Баландина, Т. А. Филатова, Е. А. Лопина и др.]. – *Современные проблемы науки и образования*, 2019. – № 3. – С. 1-8.
24. **Давыдов, В. В.** Причины развития и прогрессирования кардиоренального синдрома при хронической сердечной недостаточности [Текст] / В. В. Давыдов, Е. Л. Арехина. – *Российский кардиологический журнал*, 2021. – Т. 26. – № 1. – С. 180-185.
25. Сравнительная оценка функционального состояния почек у лиц, перенесших острый коронарный синдром [Текст] / [Н. А. Балашкевич, Л.

- Б. Дюсенова, Б. А. Жетписбаев и др.]. – Российский кардиологический журнал. 2019. – № 3. – 2019. – С. 48-53.
26. **Зверева, Т. Н.** Нарушения функций почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эффекты блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [Текст] / Т. Н. Зверева, М. В. Зыков, О. Л. Барбараш. – CardioСоматика. – 2016 – Т. 7. – № 1. – С. 59-64.
27. **Алиджанова, Х. Г.** Прогностическое значение хронической болезни почек у больных с острым коронарным синдромом [Текст] / [Х. Г. Алиджанова, О. Н. Ржевская, А.О. Сагиров и др.]. – Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь», 2017. – № 6. – С. 132-139.
28. Prevalence and significance of unrecognized renal dysfunction in patients with acute coronary syndrome [Text] / [ Z. Rozenbaum, A. Leader, Y. Neuman et al.]. – The American Journal of Medicine, 2016. – Vol. – 129. – № 2. – P. 187-194.
29. Ранняя диагностика острого почечного повреждения у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности [Текст] / [С. Н. Насонова, И. В. Жиров, М. В. Ледяхова и др.]. – Терапевтический архив, 2019. – Т. 91. – № 91. – С. 67-73.
30. Renal function monitoring in heart failure- what is the optimal frequency? A narrative review [Text] / [A. Al-Naher, D. Wright, M. A. J. Devonald et al.]. – British journal of clinical pharmacology, 2018. – Vol. 84. – № 1. – P. 5-17.
31. **Bozkurt, B.** Worsening renal function in acute decompensated heart failure: a bad sign, or maybe not? [Text] / B. Bozkurt, I. S. Kamat. – Transactions of the American clinical and climatological association, 2019. – Vol. 130. – P. 41-50.
32. Cardiovascular Disease and Subsequent Kidney Disease [Text] / [E. F. Elsayed, H. Tighiouart, J. Griffith et al.]. – Archives of Internal Medicine, 2007. – Vol. 167. – № 11. – P. 1130-1036.
33. Association between renal function and cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction [Text] / [M. Gori, M.

- Senni, D. K. Gupta et al.]. – European heart journal, 2014. – Vol. 35. – № 48. – P. 3442-3451.
34. Echocardiographic parameters and renal outcomes in patients with preserved renal function, and mild-moderate CKD [Text] / [T. A. Mavrakanas, A. Khattak, K. Singh et al.]. – BMC nephrology, 2018. – Vol. 19. – № 1. – P. 1-9.
35. Chronic kidney disease associated with ischemic heart disease: to what extent do biomarkers help? [Text] / [M. R. Cepoi, S. T. Duca, A. Chetran et al.]. – Life, 2024. – Vol.14. – № 1. – P. 1-27.
36. **Зыков, М. В.** Особенности течения и стратификации риска осложнений острого коронарного синдрома в сочетании с почечной дисфункцией и различной стратегией лечения (обзор литературы) [Текст] / М. В. Зыков. – Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний, 2015. – № 3. – С. 68-78.
37. **Ohara, T.** Evolving focus on diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease [Text] / T. Ohara, W. C. Little. – Current opinion in cardiology, 2010. – Vol. 25. – № 6. – P. 613-621.
38. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management [Text] / [J. C. Schefold, G. Filippatos, G. Hasenfuss et al.]. – Nature reviews nephrology, 2016. – Vol. 12. – № 10. – P. 610-623.
39. Кардиоренальный синдром: хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек - причина или следствие [Текст] / [У. Ж. Рысбаев, Г. М. Имантаева, Г. О. Мунарбаева и др.]. – Вестник казахского национального медицинского университета, 2017. – № 3. – 46-48.
40. Состояние функции почек у пациентов с острым коронарным синдромом: ретроспективное исследование [Текст] / [Н. А. Сейтмаганбетова, Г. В. Векленко, М. А. Хибина и др.]. – West Kazakhstan medical journal, 2020. – Т. 62. – № 1. – С. 60-67.
41. **Резник, Е. В.** Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология



- (обзор литературы) [Текст] / Е. В. Резник, И. Г. Никитин. – Архив внутренней медицины, 2019. – Т. 9. – № 1. – С. 5-22.
42. Ходжанова, Ш. И. Оценка функционального состояния сердца и почек у пациентов хронической сердечной недостаточности с дисфункцией почек [Текст] / Ш.И. Ходжанова. – Евразийский кардиологический журнал, 2017. – № 3. С. 36-37.
43. Severity of coronary artery disease by coronary CT angiography in relation to left ventricular diastolic function [Text] / [W. E. H. Elshafey, W. F. Abdelaziz, M. S. Mohamed et al.]. – World journal of cardiovascular diseases, 2020. – Vol. 10. – № 4. – P. 235-245.
44. Diastolic dysfunction in non-ST elevation ACS patients [Text] / [S. David, R. G. Shahi, D. David et al.]. – Paripex-Indian journal of research, 2019. – Vol. 8. – № 6. – P. 17-25.
45. 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 [Text] / [S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton et al.]. – European journal of echocardiography, 2016. – Vol. 17. – № 12. – P. 1321-1360.
46. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction [Text] / [V. R. Taqueti, S. D. Solomon, A. M. Shah et al.]. – European heart journal, 2018. – Vol. 39. – № 10. – P. 840-849.
47. Prevalence and predictors of diastolic dysfunction according to different classification criteria: the coronary artery risk development in young in adults study [Text] / [L. J. Rasmussen-Torvik, L. A. Colangelo, J. A. Lima et al.]. – American journal of epidemiology, 2017. – Vol. 185. – № 12. – P. 1221-1227.
48. PP-094 Renal dysfunction as a predictor of mortality in patients with acute coronary syndrome [Text] / [M. E. S. O. Palmeira, N. R. P. Sousa, C. N. Santana et al.]. – American journal of cardiology, 2016. – Vol. 117. – № 1. – P. 72-73.

49. Correlation between diastolic dysfunction and coronary artery disease on coronary computed tomography angiography [Text] / [A. Jamiel, Ahmed A. M., Farah I. et al.]. – Heart views, 2016. – Vol. 17. – № 1. – P. 13-18.
50. Systolic and diastolic dysfunction affects kidney outcomes in hospitalized patients [Text] / [J. S. Choi, S. H. Baek, H. J. Chin et al.]. – Nephrology, 2018. – Vol. 19. – № 292. – P. 1-8.
51. High left ventricular filling pressure on doppler echocardiography is associated with graft failure and overall mortality following kidney transplantation [Text] / [J. Y. Bang, J. B. Lee, B. H. Sang et al.]. – Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia, 2016. – Vol. 30. – № 3. – P. 585-591.
52. Echocardiographic findings in patients with mild to moderate chronic kidney disease without symptomatic heart failure: a population-based study [Text] / [L. Xhakollari, M. Leosdottir, M. Magnusson et al.]. – Cardiorenal medicine, 2019. – Vol. 9. – № 5. – P. 284-296.
53. Особенности структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с хронической болезнью почек и хронической сердечной недостаточностью [Текст] / [Д. С. Фролов, В. В. Салухов, С. Б. Шустов и др.]. – Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, 2019. – Т. 11. – № 11. – С. 79-84.
54. Состояние систолической и диастолической функции, особенности ремоделирования левого желудочка при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза [Текст] / [Н. Э. Закирова, Д. Ф. Низамова, И. Е. Николаева и др.]. – Евразийский кардиологический журнал, 2017. – № 3. – С. 38-39.
55. **Камилова, У. К.** Особенности диастолической функции левого желудочка у больных ХСН [Текст] / У. К. Камилова, Н. А. Нуритдинов. – Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2019. – Т. 18. – № 1. – С. 83-84.
56. Показатели диастолической функции левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от степени

- дисфункции почек и динамика их на фоне лечения [Текст] / [У. К. Камилова, З. Д. Расулова, Н. А. Нуритдинов и др.]. – Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний, 2018. – Т. 6. – № 20. – С. 15-20.
57. Факторы риска развития диастолической дисфункции миокарда левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек [Текст] / [Т. Е. Руденко, Е. С. Камышова, М. П. Васильева и др.]. – Терапевтический архив, 2018. – Т. 90 – № 9. – С. 60-67.
58. Renal dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the RELAX trial [Text] / [R. B. Patel, R. Mehta, M. M. Redfield et al.]. – Journal of cardiac failure, 2020. – Vol. 26. – № 3. – P. 233-242.
59. **Смолякова, М. В.** Диастолическая дисфункция левого желудочка как предиктор кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантата почки [Текст] / М. В. Смолякова. – БГМУ в авангарде медицинской науки и практики, 2018. – № 8. – С. 32-35.
60. Chronic kidney disease as a comorbidity in heart failure [Text] / [M. Szlagor, J. Dybiec, E. Młynarska et al.]. – International Journal of Molecular Science, 2023. – Vol. 24. – № 3. – P. 1-14.
61. Оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у больных ИБС с различным типом диастолической дисфункции левого желудочка [Текст] / [А. Н. Сумин, А. В. Осокина, А. В. Щеглова и др.]. – Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2016. – № 5. – С. 51-58.
62. **Tomiyama, H.** Vascular dysfunction: a key player in chronic cardio-renal syndrome [Text] / H. Tomiyama, A. Yamashina. – Internal medicine, 2015. – Vol. 54. – № 12. – P. 1465-1472.
63. Cardiorenal syndrome: a literature review [Text] / [A. O. Ajibowo, O.E. Okobi, E. Emore et al.]. – Cureus, 2023. – Vol. 15. – № 7. – P. 1-14.
64. Intrarenal flow alterations during transition from euolemia to intravascular volume expansion in heart failure patients [Text] / [P. Nijst, P. Martens, M. Dupont et al.]. – JACC: heart failure, 2017. – Vol. 5. – № 9. – P. 672-681.

65. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American heart association [Text] / [J. Rangaswami, V. Bhalla, J. E. A. Blair et al.]. – Circulation, 2019. – Vol. 139. – № 16. – P. 840-878.
66. **Ronco, C.** Cardiorenal syndrome: an overview [Text] / C. Ronco, A. Bellasi, L. Di Lullo. – Advances in chronic kidney disease, 2018. – Vol. 25. – № 5. – P. 382-390.
67. **Takahama, H.** Pathophysiology of cardiorenal syndrome in patients with heart failure: potential therapeutic targets [Text] / H. Takahama, M. Kitakaze. – American journal of physiology- heart and circulatory physiology, 2017. – Vol. 313. – № 4. – P. 715-721.
68. **Изиляева, Е. А.** Изменения структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с хронической болезнью почек и хронической сердечной недостаточностью [Текст] / Е. А. Изиляева, В. В. Екимов. – Известия Российской Военно-медицинской академии, 2019. – Т. 38. – № S1-3. – С. 78-81.
69. Chronic kidney disease as a risk factor for HFpEF: a focus on microcirculatory factors and therapeutic targets [Text] / [J. Van De Wouw, M. Broekhuizen, O. Sorop et al.]. – Frontiers in physiology, 2019. – Vol. 10. – P. - 16.
70. Нарушение функции почек у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса [Текст] / [О. Б. Кузьмин, В. В. Жежа, В. В. Белянин и др.]. – Журнал сердечная недостаточность, 2016. – Т. 17. – № 2. – С. 137-143.
71. **Осетрова, Н. Б.** Кардиоренальный синдром у больных с сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью [Текст] / Н. Б. Осетрина, Е. С. Кублик, Е. С. Минеева. – Сибирское медицинское обозрение, 2020. – № 1. – С. 45-54.

72. Altered hemodynamics and end-organ damage in heart failure: impact on the lung and kidney [Text] / [F. H. Verbrugge, M. Guazzi, J. M. Testani et al.]. – *Circulation*, 2020. – Vol. 142. – № 10. – P. 998-1012.
73. Echocardiographic and hemodynamic parameters associated with diminishing renal filtration among patients with heart failure with preserved ejection fraction [Text] / [K. B. Lo, K. Mezue, P. Ram et al.]. – *Cardiorenal medicine*, 2019. – Vol. 9. – № 2. – P. 83-91.
74. Echocardiographic predictors of worsening renal function in acute heart failure: observations from the RASHF registry [Text] / [M.H Soltani, M. Jamshir, S. Taghavi et al.]. – *Heart failure*, 2018. – Vol. 5. – № 6. – P. 1060-1068.
75. Right-sided cardiac dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction and worsening renal function [Text] / [M. Mukherjee, K. Sharma, J. A. Madrazo et al.]. – *The American journal of cardiology*, 2017. – Vol. 120. – № 2. – P. 274-278.
76. Влияние хронической болезни почек на формирование диастолической дисфункции сердца у больных ХСН с сохраненной ФВ [Текст] / [О. Б. Кузьмин, В. В. Жежа, В. В. Белянин и др.]. – *Кардиология*, 2018. – Т. 58. – № 4S. – С. 37-45.
77. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии [Текст] / [Е. А. Медведева, Н. В. Шиляева, Э. Н. Исхаков и др.]. – *Российский кардиологический журнал*, 2017. – № 1. – С. 136-141.
78. **Angelini, A.** The role of congestion in cardiorenal syndrome type 2: new pathophysiological insights into an experimental model of heart failure [Text] / A. Angelini, C. Castellani, G. M. Virzi. – *Cardiorenal medicine*, 2016. – Vol. 6. – № 1. – P. 61-72.
79. **Fang, J. C.** Heart failure with preserved ejection fraction: a kidney disorder? [Text] / J. C. Fang. – *Circulation*, 2016. – Vol. 134. – № 6. – P. 435-437.

80. **Kumar, U.** Cardiorenal syndrome: pathophysiology [Text] / U. Kumar, N. Wettersten, P. S. Garimella. – *Cardiology clinics*, 2019. – Vol. 37. – № 3. – P. 251-265.
81. **Palazzuoli, A.** Chronic kidney disease and worsening renal function in acute heart failure: different phenotypes with similar prognostic impact? [Text] / A. Palazzuoli, C. Lombardi, G. Ruocco. – *European heart journal: acute cardiovascular care*, 2016. – Vol. 5. – № 8. – P. 534-548.
82. Heart failure and kidney crucial and common pathophysiological pathways [Text] / [M. Rosas-Peralta, G. Borrayo-Sánchez, E. R. Arias et al.]. – *Journal of cardiology and cardiovascular sciences*, 2017. – Vol. 1. – № 1. – P. 11-20.
83. The effect of admission renal function on the treatment and outcome of patients with acute coronary syndrome [Text] / Z. Rozenbaum, S. Benchetrit, S. Minha. – *Cardiorenal medicine*, 2017. – Vol. 7. – № 3. – P. 169-178.
84. **Шиляева, Н. В.** Биомаркеры миокардиального стресса, фиброза и почечной дисфункции: взаимосвязи у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной и сохраненной систолической функцией [Текст] / Н. В. Шиляева. – *Аспирантский вестник Поволжья*, 2017. – Т. 17. – № 1-2. – С. 88-92.
85. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: pathophysiological insights and therapeutic options [Text] / [ J. Jankowski, J. Floege, D. Fliser et al.]. – *Circulation*, 2021. – Vol. 143. – № 11. – P. 1157-1172.
86. Chronic kidney disease is associated with angiographic coronary artery disease [Text] / [M. Chonchol, J. Whittle, A. et al.]. – *American Journal of Nephrology*, 2008. – Vol. 28. – № 2. – P. 354-360.
87. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC state-of-the-art review [Text] / [M. J. Sarnak, K. Amann, S. Bangalore et al.]. – *Journal of the American college of cardiology*, 2019. – Vol. 74. – № 14. – P. 1823-1838.
88. Association between elevated echocardiographic index of left ventricular filling pressure and acute kidney injury after off-pump coronary artery surgery

- [Text] / [M. Hur, K. Nam, W.Y. Jo et al.]. – Circulation Journal, 2018. – Vol. 82. – № 3. – P. 857-865.
89. Echocardiographic correlates of left ventricular filling pressures and acute cardio-renal syndrome in ST segment elevation myocardial infarction patients [Text] / [N. Flint, N. Kaufman, A. Gal-Oz et al.]. – Clinical research in cardiology, 2017. – Vol. 106. – № 2. – P. 120-126.
90. **Яковлева, М. В.** Коронарный атеросклероз, диастолическая дисфункция левого желудочка и жесткость сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической болезнью почек [Текст] / М. В. Яковлева, Н. Н. Прибылова. – Innova, 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 21-23.
91. **Прибылов, С. А.** Прогностическое значение оценки коронароангиографии, жесткости сосудистой стенки и диастолической дисфункции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической болезнью почек [Текст] / С.А. Прибылов, М.В. Яковлева, Н.Н. Прибылова. – Человек и его здоровье, 2018. – № 4, С. 27-30.
92. Инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий: современные подходы к диагностике и лечению [Текст] / [Ч. Х. Хаонг, П. В. Лазарев, В. В. Майсков и др.]. – Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2019. – Т. 15. – № 6. – С. 881-891.
93. **Shroff, G. R.** Coronary revascularization in patients with CKD stage 5D: pragmatic considerations [Text] / G. R. Shroff, C. A. Herzog. – Journal of the American Society of Nephrology, 2016. – Vol. 27. – № 12. – P. 3521-3529.
94. **Коростелев, А. С.** Острое повреждение почек при остром коронарном синдроме [Текст] / А. С. Коростелев, А. Ф. Потапов. – Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. серия: естественные и технические науки, 2017. – № 7-8. – С. 38-38.
95. Прогнозирование снижения экскреторной функции почек у пациентов с ИБС в отдаленном периоде после реваскуляризации миокарда [Текст] / [Е.

- С. Левицкая, М. М. Батюшин, Е. О. Головинова и др.]. – Нефрология, 2015. – Т. 19. – № 19. – С. 42-48.
96. Функция почек и прогрессирование некоронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца через год после коронарного шунтирования [Текст] / [А. В. Безденежных, А. Н. Сумин, Н. А. Безденежных и др.]. – Российский кардиологический журнал, 2019. – Т. 24. – № 3. – С. 39-47.
97. Степень выраженности почечной недостаточности у пациентов с острым коронарным синдромом [Текст] / [В. Ю. Копылов, А. Р. Нигяоян, С. С. Тейхриб и др.]. – Альманах молодой науки, 2019. – № 4. – С. 6-9.
98. Determinants of mortality in patients with chronic kidney disease undergoing percutaneous coronary intervention [Text] / [A. Papachristidis, W. Y. Lim, C. Voukalis et al.]. – *Cardiorenal medicine*, 2016. – Vol. 6. – № 3. – P. 169-179.
99. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study [Text] / [O. Vedin, C. S. P. Lam, A. S. Koh et al.]. – *Circulation: heart failure*, 2017. – Vol. 10. – № 6. – P. 1-9.
100. Prevalence and characteristics of coronary artery disease in heart failure with preserved and mid-range ejection fractions: a systematic angiography approach [Text] / [L. Trevisana, J. Cautela, N. Resseguie et al.]. – *Archives of cardiovascular disease*, 2018. – Vol. 111. – № 2. – P. 109-118.
101. Hwang, S. J. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction / S. J. Hwang, V. Melenovsky, B. A. Borlaug et al. // *Journal of the American college of cardiology*. – 2014. – Vol. 63. – № 25. – P. 2817-2827.
102. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Text] / [KDIGO work group.]. – *Kidney International*, 2024. – Vol. 105. – № 4S. – P. 117-314.



103. Impaired renal function affects clinical outcomes and management of patients with heart failure [Text] / [R. Jenkins, L. Mandarano, S. Gugathas et al.]. – ESC heart failure, 2017. – Vol. 4. – № 4. – P. 576-584.
104. Predictors and prognostic value of worsening renal function during admission in HFpEF versus HFrEF: data from the KorAHF (Korean Acute Heart Failure) Registry [Text] / [J. Kang, J. J. Park, Y.-J. Cho et al.]. – Journal of the American heart association, 2018. – Vol. 7. – № 6. – P. 1-12.
105. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction [Text] / [I. Löfman, K. Szummer, U. Dahlström et al.]. – European journal of heart failure, 2017. – Vol. 19. – № 12. – P. 1606-1614.
106. **Lopatin Y.** Heart failure with mid-range ejection fraction and how to treat it / Lopatin Y. – Clinical syndromes, 2018. – Vol. 4. – № 1. – P. 9-13.
107. Heart failure with mid-range ejection fraction: pro and cons of the new classification of heart failure by European society of cardiology guidelines [Text] / [L. Branca, M. Sbolli, M. Metra et al.]. – Heart failure, 2020. – Vol. – 7. – № 2. – P. 381-399.
108. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry [Text] / [O. Chioncel, M. Lainscak, P. M. Seferovic et al.]. – European journal of heart failure, 2017. – Vol. 19. – № 12. – P. 1574-1585.
109. Effect of chronic kidney disease on mortality outcomes of heart failure with stable mid-range ejection fraction [Text] / [M. K. Soufi, M. F. Almahmoud, S. Pinsky et al.]. – Journal of cardiac failure, 2019. – Vol. 25. – № 8. – P. 155.
110. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: комплексный фенотип-ориентированный подход к диагностике и коррекции [Текст] / [В. Н. Ларина, О. Ш. Ойноткинова, В. Г. Ларин и др.]. – Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия, 2022. – Т. 15. – № 6. – С. 627-636.

111. Heart failure with preserved ejection fraction: a nephrologist-directed primer [Text] / [B. Afsar, P. Rossignol, L. van Heerebeek et al.]. – Heart failure reviews, 2017. – Vol. 22. – № 6. – P. 765-773.
112. Biomarkers, myocardial fibrosis and co-morbidities in heart failure with preserved ejection fraction: an overview [Text] / [M. Michalska-Kasiczak, A. Bielecka-Dabrowa, S. von Haehling et al.]. – Archives of medical science: AMS, 2018. – Vol. 14. – № 4. – P. 890–909.
113. Echocardiographic parameters differentiating heart failure with preserved ejection fraction from asymptomatic left ventricular diastolic dysfunction [Text] / [I. M. Ibrahim, H. Hafez, M. H. A. Al-Shair et al.]. – Echocardiography, 2020. – Vol. 37. – № 2. – P. 247-252.
114. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation [Text] / [J. M. ter Maaten, K. Damman, M. C. Verhaar et al.]. – European journal of heart failure, 2016. – Vol. 18. – № 6. – P. 588-598.
115. Heart failure with preserved ejection fraction with CKD: a narrative review of a multispecialty disorder [Text] / [R. N. Patel, A. Sharma, A. Prasad et al.]. – Kidney Medicine, 2023 – Vol. 5. – № 12. – P. 1-10.
116. Cardiorenal syndrome in heart failure with preserved ejection fraction- an under-recognized clinical entity [Text] / [A. Agrawal<sup>1</sup>, M. Naranjo<sup>1</sup>, N. Kanjanahattakij et al.]. – Heart failure reviews, 2019. – Vol. 24. – № 4. – P. 421-437.
117. **Мельник, А.А.** Кардиоренальный синдром: диагностика и лечение [Текст] / А. А. Мельник. – Почки, 2017. – Т. 6. – № 1. – С. 2-14.
118. Renal function, electrolytes, and congestion monitoring in heart failure [Text] / [P. Rossignol, A. J. Coats, O. Chioncel et al.]. – European heart journal supplements, 2019. – Vol. 21. – P. 25-31.
119. Long-term changes in renal function and perfusion in heart failure patients with reduced ejection fraction [Text] / [N. F. Schrotten, K. Damman, M. A. E.

- Valente et al.]. – Clinical research in cardiology, 2016. – Vol. 105. – №. 1. – P. 10-16.
120. Renal compression in heart failure: the renal tamponade hypothesis [Text] / [E. M. Boorsma, J. M. ter Maaten, A. A. Voors et al.]. – JACC: Heart Failure, 2022. – Vol. – № 3. – P. 175-183.
121. **Gergei, I.** Renal function, N-terminal Pro-B-Type natriuretic peptide, propeptide big-endothelin and patients with heart failure and preserved ejection fraction [Text] / [I. Gergei, B. K. Kraemer, H. Scharnagl et al.]. – Peptides. – 2019. – Vol. 111. – P. 112-117.
122. Relation of renal function with left ventricular systolic function and NT-proBNP level and its prognostic implication in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: an analysis from the Korean heart failure (KorHF) registry [Text] / [C. S. Park, J. J. Park, I.-Y. Oh et al.]. – Korean circulation journal, 2017. – Vol. 47. – № 5. – P. 727-741.
123. **Давыдов, В. В.** Профилактика прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности [Текст] / В. В. Давыдов, Е. Л. Арехина. – Российский кардиологический журнал, 2019. – № 3. – С. 76-81.
124. **Козиолова, Н. А.** Влияние триметазида на показатели фильтрационной и тубулоинтерстициальной функций почек у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в сочетании с ренальной дисфункцией [Текст] / Н. А. Козиолова, И. И. Колегова, М. В. Суровцева. – Российский кардиологический журнал, 2018. – № 1. – С. 57-62.
125. Прогностическое значение биомаркеров при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [Текст] / [Т. А. Никифорова, Д. Ю. Щекочихин, Ф. Ю. Копылов и др.]. – Терапевтический архив, 2016. – № 88. – С. 102-105.

126. Chronic heart failure and comorbid renal dysfunction - a focus on type 2 cardiorenal syndrome [Text] / [J. Preeti, M. Alexandre, I. Pupalan et al.]. – Current cardiology reviews, 2016. – Vol. 12. – № 3. – P. 186-194.
127. Okabe, T. Poor prognosis of heart failure patients with in hospital worsening renal function and elevated BNP at discharge [Text] / [T. Okabe, T. Yakushiji, T. Kido et al.]. – Heart failure. 2020. – Vol. 7. – № 5. – P. 2912-2921.
128. Echo- and B-type natriuretic peptide-guided follow-up versus symptom-guided follow-up: comparison of the outcome in ambulatory heart failure patients [Text] / [G. Bajraktari, N. R. Pugliese, A. D'Agostino et al.]. – Cardiology Research and Practice, 2018. – Vol. 2018. – P. 1-8.
129. Biomarkers of renal injury and function: diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure [Text] / [D. J. Van Veldhuisen, L. M. Ruilope, A. S. Maisel et al.]. – European heart journal, 2016. – Vol. 37. – № 33. – P. 2577-2585.
130. **Колегова, И. И.** Характеристика течения хронической сердечной недостаточности и состояния органов-мишеней у больных кардиоренальным синдромом [Текст] / И. И. Колегова, А. И. Чернявина, Н. А. Козиолова. – Российский кардиологический журнал, 2018. – № 1. – С. 21-26.
131. **Головинова, Е. О.** Прогностическое значение дисфункции почек и дисбаланса водных сред организма у больных с острой коронарной патологией [Текст] / [Е. О. Головинова, М. М. Батюшин, Е. С. Левицкая и др.]. – Нефрология, 2017. – № 21. – С. 39-45.
132. Альбуминурия как маркер системного застоя и предиктор неблагоприятного долгосрочного прогноза при острой декомпенсации сердечной недостаточности [Текст]. / [Ж. Д. Кобалава, Н. И. Контарева, Ю. В. и др.]. – Российский кардиологический журнал, 2024. – № 4. – С. 70-78.
133. Prognostic value of albuminuria and influence of spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction: the TOPCAT trial [Text] / [S. Selvaraj,

- B. Claggett, S. J. Shah et al.]. – Circulation: Heart Failure, 2018. – Vol. 11. – № 11. – P. 1-10.
134. Renal tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure: clinical determinants and relation to prognosis (BioSHiFT study) [Text] / [M. Brankovic, K. M. Akkerhuis, E. J. Hoorn et al.]. – Clinical cardiology, 2020. – Vol. 43. – № 6. – P. 630-638.
135. The effect of interactions between proteinuria, activity of fibroblast growth factor 23 and serum phosphate on renal progression in patients with chronic kidney disease: a result from the Korean cohort study for outcome in patients with chronic kidney disease study [Text] / [H. Kim, J. Park, K. Nam et al.]. – Nephrology Dialysis Transplantation, 2020. – Vol. 35. – № 3. – P. 438-446.
136. **Насыбуллина, А. А.** Клиническая характеристика пациентов с сердечной недостаточностью в сочетании с хронической болезнью почек [Текст] / [А. А. Насыбуллина, О. В. Булашова, В. Н. Ослопов и др.]. – Вестник современной клинической медицины, 2015. – № 8. – С. 85-89.
137. **Bivol, E.** Prevalence of renal changes in patients with heart failure with mid-range and reduced ejection fraction [Text] / E. Bivol. – Romanian journal of cardiology, 2018. – Vol. 28. – № 4. – P. 430-435.
138. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum [Text] / [L. H. Lund, B. Claggett, J. Liu et al.]. – European journal of heart failure, 2018. – Vol. 20. – № 8. – P. 1230-1239.
139. **Nadar, S. K.** What is heart failure with mid-range ejection fraction? A new subgroup of patients with heart failure [Text] / [S. K. Nadar, O. Tariq]. – Cardiac failure review, 2018. – Vol. 4. – № 1. – P. 6-8.
140. Echocardiographic assessment of left ventricular function recovery post percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions in patients with low and mid-range left ventricular ejection fractions [Text] / [M. Samy, W. S. El Awady, M. M. Al-Daydamony et al.]. – Echocardiography, 2020. – Vol. 37. – № 2. – P. 239-246.

141. Progression of renal impairment and chronic kidney disease in chronic heart failure: an analysis from GISSI-HF [Text] / [K. Damman, S. Masson, D. Lucci et al.]. – Journal of cardiac failure, 2017. – Vol. – № 1. – P. 2-9.
142. Worsening renal function during hospitalization in elderly patients with heart failure: an independent factor of activities of daily living decline [Text] / [I. Kubo, K. P. Izawa, N. Kajisa et al.]. – Heart and vessels, 2021. – Vol. 36. – № 1. – P. 76-84.
143. Relationship between worsening renal function and long-term cardiovascular mortality in heart failure patients [Text] / [T. Okabe, T. Yakushiji, T. Kido et al.]. – International journal of cardiology, 2017. – Vol. 230. – P. 47-52.
144. Chronic kidney disease, worsening renal function and outcomes in a heart failure community setting: a UK national study [Text] / [C. A. Lawson, J. M. Testani, M. Mamas et al.]. – International journal of cardiology, 2018. – Vol. 267. – P. 120-127.
145. Prevalence and prognostic impact of kidney disease on heart failure patients [Text] / [I. Löfman, K. Szummer, I. Hagerman et al.]. – Open heart, 2016. – Vol. 3. – № 1. – P. 1-9.
146. Prognosis of patients with renal failure one year following non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention [Text] / [R. Januszek, K. Bujak, K. Kasprzycki et al.]. – Hellenic Journal of Cardiology, 2024. – Vol. 26. – P. 48-57.
147. **Halmeira, M. E. S.** Importance of renal dysfunction in the mortality of acute coronary syndrome patients [Text] / M. E. S. Halmeira, C. N. Santana, M. S. Rocha. – Journal of Updates in Cardiovascular Medicine, 2016. – Vol. 4. – № 4. – P. 83-88.
148. Renal dysfunction as an independent predictor in hospital mortality after acute coronary syndrome [Text] / [A. Sharma, T. P. Singh, B. Kumar et al.]. – Journal of evolution of medical and dental sciences, 2017. – Vol. 6. – № 4. – P. 316-321.

149. Incorporation of estimated glomerular filtration rate into the GRACE score improves its prognostic performance for 10-year outcome prediction in non-ST segment elevation acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention [Text] / [P. Ballo, V. Fibbi, D. Conti et al.]. – European Journal of Internal Medicine, 2023. – Vol. 108. – P. 122-124.
150. **Beldhuis, I. E.** Renin- angiotensin system inhibition, worsening renal function, and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction: a meta-analysis of published study data [Text] / I. E. Beldhuis, K. W. Streng, J. M. Ter Maaten. – Circulation: heart failure, 2017. – Vol. 10. – № 2. – P. 1-12.
151. Change in renal function associated with drug treatment in heart failure: national guidance [Text] / [A. L. Clark, P. R. Kalra, M. C. Petrie et al.]. – Heart, 2019. – Vol. 105. – № 12. – P. 904-910.
152. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction [Text] / [K. Damman, J. Kjekshus, J. Wikstrand et al.]. – European journal of heart failure, 2016. – Vol. 18. – № 3. – P. 328-336.
153. Worsening renal function during decongestion among patients hospitalized for heart failure: findings from the evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness (ESCAPE) trial [Text] / [M. Fudim, R. Loungani, S. M. Doerfler et al.]. – American heart journal, 2018. – Vol. 204. – P. 163-173.
154. Practical management of worsening renal function in outpatients with heart failure and reduced ejection fraction: Statement from a panel of multidisciplinary experts and the heart failure working group of the French society of cardiology [Text] / [N. Mewton, N. Girerd, J. J. Boffa et al.]. – Archives of cardiovascular diseases, 2020. – Vol. 113. – № 10. – P. 660-670.
155. **Seferović, P. M.** A step forward in resolving an old issue: treatment of heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction? [Text] / P. M.

- Seferović, M. Polovina, I. Milinković. – European journal of preventive cardiology, 2018. – Vol. 25. – № 12. – P. 1263-1267.
156. Heart failure with preserved ejection fraction with CKD: a narrative review of a multispecialty disorder [Text] / [R. Patel, A. Sharma, A. Prasad et al.]. – Kidney Medicine, 2023. – Vol. 5. - № 12. – P. 1-10.
157. Coronary angiography in worsening heart failure: determinants, findings and prognostic implications [Text] / [J. P. Ferreira, P. Rossignol, B. Demissei et al.]. – Heart, 2018. – Vol. 104. – № 7. – P. 606-613.
158. Influence of renal dysfunction phenotype on mortality in decompensated heart failure with preserved and mid-range ejection fraction [Text] / [J. Casado, M. Sanchez, V. Garces et al.]. – International journal of cardiology, 2017. – Vol. 243. – P. 332-339.
159. Incidence of associations with and prognostic impact of worsening renal function in heart failure with different ejection fraction categories [Text] / [I. Löfman, K. Szummer, M. Evans et al.]. – The American journal of cardiology, 2019. – Vol. 124. – № 10. – P. 1575-1583.
160. Prognostic impact of worsening renal function in hospitalized heart failure patients with preserved ejection fraction: a report from the JASPER registry [Text] / [Y. Sato, A. Yoshihisa, M. Oikawa et al.]. – Journal of cardiac failure, 2019. – Vol. 25. – № 8. – P. 631-642.
161. Association of chronic kidney disease with abnormal cardiac mechanics and adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction [Text] / [E. D. Unger, R. F. Dubin, R. Deo et al.]. – European journal of heart failure, 2016. – Vol. 18. – № 1. – P. 103-112.
162. **Subbiah, A. K.** Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: a neglected subgroup [Text] / A. K. Subbiah, Y. K. Chhabra S. Mahajan. – Heart Asia, 2016. – Vol. 8. – № 2. – P. 56-61.
163. **Salim, A.** Cardiorenal syndrome type 2: a strong prognostic factor of survival [Text] / A. Salim, M. E. G. Benouna, R. Habbal. – International journal of cardiovascular sciences, 2017. – Vol. 30. – № 5. – P. 425-432.



164. Risk factors for increased left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease: findings from the CKD-JAC study [Text] / [K. Nitta, S. Limuro, E. Imai et al.]. – Clinical and Experimental Nephrology, 2019. – Vol. 23. – № 1. – P. 85-98.
165. The cardio-renal interrelationship [Text] / [K. D. Boudoulas, F. Triposkiadis, J. Parissis et al.]. – Progress in cardiovascular diseases, 2017. – Vol. 59. – № 6. – P. 636-648.
166. **Ruocco, G.** The role of the kidney in acute and chronic heart failure [Text] / G. Ruocco, A. Palazzuoli, J. M. ter Maaten – Heart failure reviews, 2020. – Vol. 25. – № 1. – P. 107-118.
167. **Carubelli, V.** Negotiating renal dysfunction when treating patients with heart failure [Text] / V. Carubelli, M. Metra, L. H. Lund. – Expert review of cardiovascular therapy, 2018. – Vol. 16. – № 2. – P. 113-122.
168. **Rao, V. S.** Renal effects of intensive volume removal in heart failure patients with preexisting worsening renal function [Text] / [V. S. Rao, T. Ahmad, M. A. Brisco-Bacik et al.]. – Circulation: Heart Failure. – 2019. – Vol. 12. – № 6. – P. 1-11.
169. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes [Text] / [R. A. Byrne, X. Rossello, J. J. Coughlan et al.]. – European Heart Journal, 2023. – Vol. 44. – № 38. – P. 3720-3826.
170. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race [Text] / [L. A. Inker, N. D. Eneanya, J. Coresh et al.]. – New England journal, 2021. – Vol. 385. – № 19. – P. 1737-1749.
171. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction [Text] / [G. Savarese, D. Stolfo, G. Sinagra et al.]. – Nature Reviews, 2022. – Vol. 19. – № 2. – P. 100-116.
172. Acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure-cardiogenic shock: prevalence, risk factors and outcome [Text] / [M. Bottiroli, A. Calini, N. Morici et al.]. – International Journal of Cardiology, 2023. – Vol. – P. 42-49.

«УТВЕРЖДАЮ»

Зам. директора по клинической работе

НЦКиТ имени академика

Мирсаида Миррахимова при МЗ КР

к.м.н. Абилова С.С.

«13» октября 2024г.



### Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы

- 1. Автор внедрения:** д.м.н., профессор Бейшенкулов Медет Таштанович, соискатель Калиев Каныбек Рысбекович.
- 2. Наименование научно-исследовательской работы:** «Функциональное состояние почек при хронической сердечной недостаточности у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с сохраненной, умеренно сниженной и сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от диастолической функции левого желудочка».
- 3. Краткая аннотация:** Кардиоренальный синдром является одной из основных проблем современной кардиологии. Частота встречаемости хронической болезни почек (ХБП) в кардиологической практике неуклонно растет, что связано с ежегодным увеличением количества пациентов с коронарной болезнью сердца и сердечной недостаточностью (СН). Так среди населения стран количество больных с ХБП достигает более чем 10% случаев, при этом почечная дисфункция может достигать и до 30% среди пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST (ОКСБПST), и до 50% больных, госпитализированных по поводу СН. Дисфункция почек осложняет исходы больных с ОКС, а также играет немаловажную роль в развитии гипертензии, гиперлипидемии, эндотелиальных и нейроэндокринных нарушений, которые в дальнейшем способствуют прогрессированию почечной дисфункции у больных ОКСБПST. Установлено, что при прогрессировании почечной дисфункции и утяжелении ХБП нарастает частота сердечно-сосудистых осложнений и повышается риск смертности. Определение в возникшем порочном круге четкой причинно-следственной связи является немаловажной проблемой современной кардиологии. Данная группа пациентов с тяжелой ренальной дисфункцией реже проходит коронароангиографию в связи с риском развития контраст индуцированной нефропатии. Эволюция почечной дисфункции - важный аспект в оценке риска исходов у пациентов ОКС. Улучшение диагностики и лечения больных ОКСБПST в сочетании с СН позволит сократить сроки госпитализации, улучшить качество жизни больных и их физическую работоспособность, все это приведет к снижению затрат на госпитальной и амбулаторной этапах помощи.
- 4. Эффект от внедрения:** позволит увеличить эффективность лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST и хронической сердечной недостаточности при почечной дисфункции.
- 5. Место и время использования предложения:** Отделение ургентной кардиологии НЦКиТ, 2024г.
- 6. Форма внедрения:** Проведение коронарографии для определения показаний к реваскуляризации у пациентов с ОКСБПST при нормальной фракцией выброса левого желудочка при наличии диастолической дисфункции левого желудочка в сочетании с почечной дисфункцией. Комплексная оценка почечной функции (скорость клубочковой

фильтрации, суточная протеинурия, суточная микроальбуминурия), а также типов диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с ОКСБПСТ с сердечной недостаточностью с сохраненной, умеренно сниженной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Результаты работы опубликованы в международных журналах и презентованы на международных конгрессах и конференциях.

**Представитель организации, в которую внедрена разработка**

Заместитель директора по клинической работе

НЦКиТ имени академика

Мирсаида Миррахимова при МЗ КР



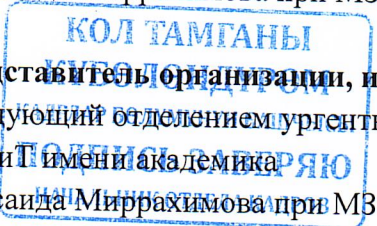
к.м.н. Абилова С.С.

**Представитель организации, из которого исходит внедрение**

Заведующий отделением неотложной кардиологии

НЦКиТ имени академика

Мирсаида Миррахимова при МЗ КР



д.м.н., проф. Бейшенкулов М.Т.