

© И.Г.Каюков, А.В.Смирнов, В.М.Седов, Лхаахуу Од-Эрдэне, А.В.Дулаев, В.М.Пизин, 2008
УДК 616.12:616.61]-055.1

*И.Г. Каюков¹, А.В. Смирнов², В.М. Седов³, Лхаахуу Од-Эрдэне²,
А.В. Дулаев³, В.М. Пизин³*

СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У МУЖЧИН С КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

*I.G. Kayukov, A.V. Smirnov, V.M. Sedov, Lhaahuu Od-Erdene, A.V. Dulaev,
V.M. Pizin*

THE STATE OF RENAL FUNCTION IN MALES WITH CORONARY HEART DISEASE

Кафедры нефрологии и диализа¹, пропедевтики внутренних болезней², факультетской хирургии³ Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Проанализировать взаимоотношения между выраженностью повреждений коронарных артерий и уровнем расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) у мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС) без признаков «первичной» почечной патологии с учетом влияния ряда традиционных факторов риска сердечно-сосудистой болезни (артериальная гипертензия, дислипидемия, возраст, табакокурение). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 300 пациентов-мужчин с ИБС, подтвержденной коронарной ангиографией (КА). Результаты КА оценены с помощью полуколичественных методов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Тяжесть повреждений коронарного русла оказалась тесно обратно связана с величиной рСКФ, уровнем артериальной гипертензии, возрастом и некоторыми показателями липидограммы сыворотки крови. Величины рСКФ у курящих пациентов с ИБС оказались значительно ниже, чем у никогда не куривших. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты исследования свидетельствуют о том, что почечная дисфункция весьма часто встречается у пациентов с ИБС, не имеющих явных признаков «первичной» патологии почек. При этом такие факторы как выраженность артериальной гипертензии, дислипидемия, возраст и привычка к табакокурению, по-видимому, выступают в качестве предикторов не только тяжести коронарного атеросклероза, но и почечного повреждения у таких больных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, факторы риска.

ABSTRACT

THE AIM. To analyze the interactions between the damage degree of coronary arteries and the calculated glomerular filtration rate (GFR) in males with ischemic cardiac disease (CHD) without the signs of «primary» renal pathology, taking into consideration the influence of various traditional risk factors of cardio-vascular disease (arterial hypertension, dislipidemia, age, smoking). **PATIENTS AND METHODS.** 300 males suffering from CHD, with proven coronary angiography (CA) were evaluated. The results of CA were evaluated with semiquantitative methods. **RESULTS.** The severity of the coronary channel damage was in reverse connection with the values of GFR, arterial hypertension levels, age and some figures of blood serum lipidogram. The values of GFR of smoking patients with CHD were much lower, than of ones never smoked. **CONCLUSION.** The results of the investigation show that the renal dysfunction is often seen in patients with CHD, while they do not have the obvious signs of «primary» renal pathology. And with that, such factors as extend of arterial hypertension, dislipidemia, age and smoking habits, probably, act as the predictors, not only of the severity of the coronary arteriosclerosis, but also of a renal damage in such patients.

Key words: coronary heart disease, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, risk factors.

ВВЕДЕНИЕ

При всем многообразии заболеваний сердечно-сосудистой системы, одним из наиболее значимых среди них с социальной и эпидемиологической точки зрения является ишемическая (коронарная) болезнь сердца (ИБС). Как известно, клинические проявления и тяжесть этого патологического процесса определяются локализацией

атеросклеротических бляшек в различных отделах коронарного русла и степенью окклюзии просвета венечных артерий.

Впервые о высокой частоте коронарного атеросклероза у больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД) было сообщено А. Lindner и соавт. в 1974 году [1]. В настоящее время установлено, что у пациентов в возрасте 25–35 лет, находящихся на ГД, сердечно-сосудистая смертность в 375 превышает таковые показатели в

Каюков И.Г. 197022 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, «Нефрокорпус», тел.: (812)-346-39-26, факс: (812)-234-91-91, E-mail: kaukov@nephrolog.ru

общей популяции той же возрастной группы. Существенно, что даже у пациентов 75 лет и старше она остается в 5 раз выше обычных показателей [2].

Вследствие летальных сердечно-сосудистых осложнений у больных на ГД общая продолжительность жизни значительно сокращена и сравнима с таковой при злокачественных опухолях различной локализации с момента их выявления [3]. С самого начала публикации данных A. Lindner и соавт. возникла гипотеза об ускорении развития атеросклероза у больных на гемодиализе [1]. Данная гипотеза не только не отвергается в наши дни, но и находит дополнительные доказательства. Известно, что у больных на гемодиализе широко представлены так называемые нетрадиционные факторы риска ускоренного атерогенеза: окислительный стресс, дислиппротеидемия, характеризующаяся высокой концентрацией наиболее атерогенных окисленных форм липопротеидов низкой плотности и липопротеида (а), гипергомоцистеинемия, нарушения кальций-фосфорного обмена и др. [4]. Однако те факты, что более 40% больных к моменту начала терапии ГД уже имеют те или иные клинические проявления атеросклероза [5,6], а у большей части из оставшихся клинико-инструментальные признаки специфического сосудистого процесса начинают проявляться в первые 2 года лечения [6] говорят о том, что развитие атеросклероза, обычно требующего десятилетия, начинается задолго до формирования терминальной почечной недостаточности [5–9].

К настоящему времени накоплено немало данных, которые могут свидетельствовать о влиянии нарушений функции почек умеренной или легкой степени на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний (и их осложнений). При этом показано, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) может рассматриваться как независимый фактор риска неблагоприятных исходов у лиц с изначальной сердечно-сосудистой патологией [10, 11]. В большинстве крупных, рандомизированных исследований, посвященных в основном оценке эффективности применения различных препаратов, параллельно было отмечено, что снижение СКФ <60 мл/мин/1,73м², являющейся определенной пороговой величиной, отмечается не менее, чем у 30-40% пациентов и сопряжено с высоким риском неблагоприятных осложнений [12–14].

С другой стороны, H.Z. Hillege и соавт. [15] при оценке различных гемодинамических и серологических факторов в качестве прогностических признаков у больных с тяжелой, но стабильной сердечной недостаточностью, неожиданно обнаружили, что наибольшей прогностической значимостью

в отношении общей смертности данной категории больных является степень снижения СКФ: чем ниже СКФ, тем выше риск летального исхода. Эти же авторы установили, что более низкие значения СКФ у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) являются предиктором развития сердечной недостаточности (исключая больных с кардиогенным шоком и острой почечной недостаточностью) [16].

Снижение скорости клубочковой фильтрации у больных, находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии, является существенным фактором, влияющим на выживаемость пациентов [17]. Внутрибольничная смертность вследствие ОИМ при нормальных значениях СКФ составляла 2%, а при почечной недостаточности легкой, средней и тяжелой степени соответственно равнялась 6%, 14% и 21% [18,19].

Снижение функции почек легкой или средней степени тяжести часто выявляется у больных с эссенциальной гипертензией. При анализе результатов исследования NHANES III (National Health and Nutrition Examination Surveys), проведенного в США, начальная гиперкреатининемия (у мужчин $\geq 1,6$ мг/дл; у женщин $\geq 1,4$ мг/дл) выявлялась у 9,1% при гипертензии любых степеней и только у 1,1% лиц с нормальными цифрами АД (всего было обследовано 16589 чел.). Однако [20] при ориентировке на СКФ, что с современной точки зрения является более правильным, процент лиц с эссенциальной гипертензией и сниженной функцией почек (СКФ <60 мл/мин/1,73м²) возрастал до 14,6% [21]. В исследовании HOT (The Hypertension Optimal Treatment) были проанализированы результаты четырехлетнего наблюдения за 18790 пациентами с эссенциальной гипертензией, у большинства из которых (90%) не отмечалось клинико-инструментальных признаков атеросклеротического поражения сосудов. Уровень сывороточного креатинина выше 3 мг/дл служил критерием исключения. У пациентов с начальным уровнем креатинина >1,5 мг/дл, относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности был в два раза выше, чем в группе больных с нормокреатининемией.

У лиц среднего и пожилого возраста наличие гиперкреатининемии (у мужчин $\geq 1,5$ мг/дл; у женщин $\geq 1,3$ мг/дл) увеличивало риск развития инсульта на 60% [22], а деменции сосудистого типа на 37% [23].

В исследовании ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [24] были проанализированы данные динамического наблюдения за 42418 пациентами с арте-

риальной гипертензией и наличием одного или более фактора риска сердечно-сосудистой болезни (ССБ) в свете рекомендаций K/DOQI в отношении классификации хронической болезни почек (ХБП) [25]. Из общего числа лиц, взятых под наблюдение, у 15,1% расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) была в норме (≥ 90 мл/мин/1,73м²), а у 56,7% имелось нарушение функции почек легкой степени (рСКФ = 60-89 мл/мин/1,73м²), у 17,2% отмечалась средняя степень нарушения функции почек (рСКФ = 30-59 мл/мин/1,73м²), а у 0,6% выявлялась почечная недостаточность (рСКФ ≤ 29 мл/мин/1,73м²). Приведенные значения рСКФ соответствовали стадиям 1-5, принятой NKF классификации ХБП [25–27]. Наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда или инсульта у пациентов со II–V стадиями ХБП соответственно регистрировались в 19,2%, 23,4%, 28,7% и в 26,9% случаев. Аналогичная стратификация больных по стадиям ХБП с учетом данных анамнеза о проведенных инвазивных кардиологических пособиях (аорто-коронарное шунтирование, коронароангиопластика, другие виды реваскуляризации миокарда), позволило установить следующую их частоту: 9,2%, 13,6%, 17,2% и 14,4% случаев соответственно стадиям ХБП со 2-й по 5-ю. Данное исследование позволило не только подтвердить значение СКФ в качестве фактора риска ССБ, но и обратить внимание медицинской общественности на необходимость использования расчетных формул СКФ во всех случаях ССБ и не ориентироваться только на уровень сывороточного креатинина [25–27].

R. Vanholder и соавт. [28] подвергли метаанализу 40 исследований, опубликованных с 1986 по 2003 год, в которых рассматривалось влияние начального нарушения функции почек, оцениваемой по уровню креатинина сыворотки крови или по величине СКФ, у лиц с доказанной ССБ на сердечно-сосудистые исходы. Общую базу данных составили 425312 пациентов. В 19 из 40 работ (47,5%) за конечную точку наблюдения принимали общую смертность, а в остальных 21 (52,5%) в качестве исходов анализировались сердечно-сосудистые осложнения и смертность от них. Конкретные нозологические формы ССБ в целом были известны в 22,5% случаев: Средний возраст пациентов в объединенной базе данных составил 64 года (55-77 лет), а средний срок наблюдения – 3 года (от 0,11 до 8,3 лет). Среднее значение СКФ, рассчитанной по клиренсу креатинина или по формуле MDRD и, при которых отмечалось отчетливое увеличение сердечно-сосудистого риска составило 60 мл/мин/1,73м², причем наиболее высокий уровень

СКФ в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых исходов у больных ССБ составил 90 мл/мин [29]. По-видимому, вследствие различий в математическом аппарате, средний уровень СКФ, рассчитанный по формуле MDRD, который выступал в качестве фактора риска ССБ, был несколько ниже (57 мл/мин) по сравнению со СКФ, рассчитанной по формуле Cockcroft-Gault (65,5 мл/мин). Важно подчеркнуть, что снижение СКФ выступало в качестве независимого сердечно-сосудистого фактора риска, так как в 34 из 40 работ (85%) при статистической обработке результатов действие других традиционных факторов риска исключалось. Авторы цитируемой работы также провели дополнительный анализ данных 31 опубликованного сообщения. В эту разработку вошли 8755 пациентов, у которых отмечался по крайней мере один из факторов риска ССБ в начале наблюдения: гипертензия или диабет, сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка, пожилой возраст. В качестве конечных исходов в 51,6% исследований принималась смертность, а в 48,4% работ – сердечно-сосудистые осложнения и смертность. Средний возраст пациентов в общей базе данных составил 66 лет (от 30 до 77 лет), средний срок наблюдения – 3,9 лет (от 0,4 до 10 лет). Пороговый уровень СКФ в отношении риска сердечно-сосудистых исходов в среднем был определен, как 63,9 мл/мин. Однако одной из работ он равнялся 90 мл/мин [30]. Большинство исследователей (28 работ, или 90,3%) при статистическом анализе наблюдали независимость влияния СКФ на сердечно-сосудистые исходы от других факторов риска ССБ.

С целью оценки распространенности ранних нарушений функции почек в общей популяции населения в исследованиях до 2002 года, т.е. до момента создания и принятия мировым сообществом понятия и классификации ХБП [25], использовались уровни креатинина сыворотки крови. По результатам Framingham Heart Study распространенность гиперкреатининемии ($>1,5$ мг/дл у мужчин и $>1,4$ мг/дл у женщин) оценивалась как 8% у мужского населения и 8,9% у женщин [31]. По данным регистра оценки здоровья населения США, доля лиц с повышенными величинами сывороточного креатинина ($>1,2$ мг/дл у мужчин и $>1,4$ мг/дл у женщин) составила 9,3% у мужской и 5,6% у женской части населения. В расчет принимались также более высокие значения креатинина и случаи заболеваний почек с прогрессирующим нарастанием креатининемии [32]. С.А. Jones и соавт., проанализировав результаты NHANES-III (The Third National Health and Nutritional Examination Survey), показали,

что у 9,7% мужчин и у 1,8% женщин уровень креатинина сыворотки крови превышал 1,5 мг/дл [33].

С учетом последних рекомендаций NKF (Национального Почечного Фонда США) по ХБП С.М. Clase и соавт. [34] повторно обратились к популяционному исследованию NHANES-III, как к крупнейшему в США. Оно проводилось с 1988 по 1994 годы. Авторы преследовали цель оценить распространенность хронической болезни почек в популяции населения США по скорости клубочковой фильтрации, рассчитав ее по расширенной формуле MDRD₇ или по уравнению Cockcroft-Gault. Общую базу данных, пригодных для расчетов, составили сведения, полученные от 13251 респондентов. Результаты показали, что при расчете СКФ по уравнению MDRD₇ 58% населения США (черных и белых) имеют СКФ < 80 мл/мин/1,73 м²; у 13% СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м², а у 0,26% популяции значения СКФ составляют 30 мл/мин/1,73 м². При расчете СКФ по формуле Cockcroft-Gault те же градации СКФ были выявлены соответственно у 39, 14 и 0,81% участников исследования NHANES-III [34]. Высокая распространенность ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) отмечается также в странах Европы [35], Японии [36], а также в некоторых регионах Российской Федерации [37–40].

В недавно опубликованной работе D. Nitsch и соавт. исследователи повторно обратились к анализу базы данных крупного когортного исследования (n=9651) SAPALDIA (The Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults), проведенного в Швейцарии и изначально преследующего цель определить роль загрязненной воздушной среды в возникновении легочных заболеваний. Лабораторные данные, доступные для оценки функции почек, были получены у 6317 человек [35]. Распространенность ХБП (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) значительно варьировала у мужчин (13%) и женщин (36%), особенно в возрасте 65 лет и старше. Высокая распространенность ХБП подтверждена и в результате эпидемиологического проспективного исследования в г. Хисиаме (Япония) с общим населением 7000 чел., на примере выборки с числом обследованных 2634 чел [36].

Таким образом, можно констатировать высокую распространенность ХБП, особенно ранних ее стадий среди населения различных географических зон. Следует еще раз подчеркнуть, что речь идет о лицах среднего и даже молодого возрастов без первичной почечной патологии, распространенность ХБП среди лиц пожилого возраста закономерно оказывается еще выше.

Вопрос о связи нарушения функции почек в общей популяции населения с более высокой час-

тотой ССБ и ее осложнениями впервые был изучен во Фрэммингэмском исследовании – The Framingham Heart Study [41]. В исследование было включено 6223 участников (средний возраст 54 года, 54% женщин), срок наблюдения за которыми составил 15 лет. В качестве показателя снижения функции почек был выбран уровень сывороточного креатинина: от 1,5 до 3,0 мг/дл у мужчин и от 1,4 до 3,0 мг/дл у женщин. Верхний предел концентрации креатинина был обозначен для того, чтобы исключить случаи выраженной почечной недостаточности. С начала момента наблюдения у 8,7% мужчин и у 8,0% женщин отмечалось снижение функции почек. К концу 15-летнего срока наблюдения ни у мужчин, ни у женщин снижение функции почек не было связано с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, однако у мужчин гиперкреатининемия ассоциировалась с увеличением риска общей смертности. Авторы данного исследования вынуждены констатировать отрицательный результат и сделать вывод о том, что увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений скорее определяется не снижением функции почек, а сопутствующими факторами риска ССБ.

К такому же выводу пришли авторы другого проспективного исследования NHANES-I (The first National Health and Nutrition Examination Survey). Базу данных составили 2352 участника, а срок наблюдения равнялся 18 годам. Так же как и в предыдущем исследовании, в качестве показателя функции почек был избран уровень сывороточного креатинина (от 104 до 146 ммоль/л у женщин и от 122 до 177 ммоль/л у мужчин). Относительный риск общей и сердечно-сосудистой смертности хотя и определялся снижением функции почек, однако после учета других традиционных факторов риска ССБ данная связь терялась [42]. В данном случае мы специально уделили место двум вышеприведенным исследованиям, так как они являются скорее исключением из общих представлений, сформировавшихся за последние 3–5 лет в нефрологии и кардиологии. В последующем данные работы неоднократно критиковались на страницах медицинской печати и, прежде всего, за неадекватный, с точки зрения современных представлений, выбор показателей функционального состояния почек в виде уровня сывороточного креатинина, а не расчетной формулы скорости клубочковой фильтрации [43].

Данные поправки были учтены в исследовании NHANES-II (The Second National Health and Nutrition Examination Survey). NHANES-II представляло собой проспективное исследование большой и репрезентативной выборки генеральной по-

пуляции США, насчитывавшей 14407 участников в возрасте от 17 до 74 лет, которые проходили контрольные исследования с 1976 по 1989 годы. Ретроспективный анализ данных исследования с учетом уровня сывороточного креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD был проведен у 6354 субъектов. Уровни рСКФ были определены как ≥ 90 мл/мин/1,73 м², от 70 до 89 мл/мин/1,73 м² и < 70 мл/мин/1,73 м². В соответствии с выбранной шкалой градации рСКФ показатели сердечно-сосудистой смертности составили 4,6; 8,6 и 20,5 случаев на 1000 человеко-лет. После учета таких факторов, как возраст, раса, пол, уровень систолического АД, концентрация общего холестерина плазмы крови, индекс массы тела, сахарный диабет, инфаркт миокарда и инсульт в анамнезе, курение, малоподвижный образ жизни, уровень образования, относительный риск сердечно-сосудистой и общей смертности при рСКФ < 70 мл/мин/1,73 м² составил соответственно: 1,68 (1,33-2,13; $p < 0,001$) и 1,51 (1,19-1,914 $p < 0,0010$) [44]. Авторы однозначно приходят к выводу о том, что умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации является мощным и независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности в общей популяции населения. Учитывая то обстоятельство, что с возрастом отмечается снижение СКФ, темпы которого после 40 лет оцениваются по клиренсу креатинина как 0,75 мл/мин/год [45], а по формуле MDRD и Cockcroft-Gault соответственно 0,6 и 1 мл/мин/год [34], представляло интерес оценить значение снижения СКФ как независимого фактора риска ССБ у лиц пожилого возраста. В исследовании CHS (The Cardiovascular Health Study) было включено 5888 лиц в возрасте 65 лет и старше, по данным, полученным из четырех крупных клинических центров США [46]. Частота клинически явных сердечно-сосудистых осложнений (осложнения ИБС, инсульт) составили 20% у лиц со СКФ > 60 мл/мин/1,73 м², 25% при СКФ от 40 до 59 мл/мин/1,73 м² и более 30% у пациентов со СКФ менее 40 мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$ для линейного тренда). Такая же связь снижения СКФ была обнаружена и при субклинических проявлениях ССБ. К последним были отнесены увеличение толщины комплекса интимамедиа, гипертрофия левого желудочка, снижение функции выброса левого желудочка. Связь низких значений СКФ с сердечно-сосудистыми проявлениями носили независимый от других факторов риска характер.

D.E. Weiner и соавт. объединили данные четырех крупных популяционных исследований, проведенных в США: Общая база данных включала

22634 субъекта. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD, анализировались такие сердечно-сосудистые события, как острый инфаркт миокарда, инсульт, летальный исход, вследствие ИБС или ее осложнений. Как относительный риск как сердечно-сосудистых событий (1,19; 95% CI: 1,07- 1,32; $p < 0,001$), так и общая смертность (1,36; 95% CI: 1,21- 1,53; $p < 0,001$) были отчетливо выше у лиц со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Предикторное значение низкой СКФ в отношении ССБ не зависело от действия других традиционных факторов риска [47].

Большинство популяционных исследований, преследующих цель выяснения связи снижения СКФ с ССБ и ее осложнениями, были выполнены в США, где существенным фактором могут явиться различия в частоте сердечно-сосудистых и почечных заболеваний у негроидной и белой расы [34]. В связи с этим, заслуживают внимания исследования, выполненные в других регионах мира с населением, различающимся по социально-культурному уровню распространенности патологии сердечно-сосудистой системы и почек, что в конечном итоге важно для вынесения суждений о всеобщей закономерности, существующей между снижением СКФ и ССБ.

В Европе наиболее крупное исследование выполнено в голландском городе Хоорн (The Hoorn Study) [48]. По дизайну это было проспективное, популяционное, когортное исследование, которое первоначально было ориентировано на изучение распространенности нарушения толерантности к глюкозе и других факторов риска ССБ у постоянных жителей белой расы. Обследован 631 участник в возрасте 50–75 лет, средний срок наблюдения составил 10,2 лет, функцию почек оценивали по формулам Cockcroft-Gault и MDRD в описании A.S. Levey и соавт. (1999) с включением в расчеты значений альбумина сыворотки крови [49]. Уровень СКФ, варьировал от 16,8 до 116,9 мл/мин/1,73 м². В этом интервале значений показателя, на каждое уменьшение СКФ на 5 мл/мин/1,73 м² риск сердечно-сосудистой смертности возрастал на 26%. В итоге уменьшение рСКФ с 90 до 60 мл/мин/1,73 м² риск сердечно-сосудистой смертности увеличивался в 4 раза. Связь снижения СКФ с исходами ССБ была независима от наличия артериальной гипертензии или сахарного диабета, указаний в анамнезе на предшествующую ССБ, липидного профиля, уровня гомоцистеина плазмы крови, маркеров эндотелиальной дисфункции или воспаления.

При ретроспективном анализе данных популяционного исследования, проведенного в Великобритании ($n=7690$; возраст от 40 до 59 лет) в течение

15 лет, оказалось, что лица с исходным значением креатинина сыворотки кров более 1,3 мг/дл имели риск возникновения инсульта на 60% выше, чем участники исследования с нормокреатининемией. При значении уровня креатинина более 1,6 мг/дл риск сердечно-сосудистой и общей смертности и частота сердечно-сосудистых ишемических осложнений возрастала на 20% [22]. К сожалению, в цитируемой работе значения СКФ не рассчитывались.

В японском исследовании (The Hisayama Study), включавшем 2634 участника в возрасте 40 лет и старше и продолжавшемся 12 лет, была установлена четкая связь снижения рСКФ с частотой ИБС у мужчин и с частотой ишемического инсульта у женщин [36].

В уже цитированной работе R. Vanholder и соавт. [28] был проведен метаанализ данных, опубликованных с 1980 по 2003 годы (14 сообщений), в которых были обследованы лица без предшествующей ССБ. Общую базу данных составили 39441 человек, средний возраст равнялся 55,5 годам (50–65 лет), а срок наблюдения колебался от 5,4 до 16,1 лет (в среднем – 9,85 лет). Среднее значение рСКФ, при котором статистически достоверно возрастал риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности составил 72,2 мл/мин/1,73 м². В большей части работ (71,4% или 10 работ) был установлен независимый характер предикторного значения снижения СКФ от других традиционных факторов риска. Авторы также подвергли анализу общую базу данных всех 85 опубликованных исследований, включавшую 552258 субъектов без учета наличия или отсутствия к началу исследования сердечно-сосудистой патологии или других факторов риска ССБ. Следует подчеркнуть, что из 85 исследований только в 3-х не было найдено связи между снижением СКФ и риском возникновения сердечно-сосудистой патологии. Одним из наиболее важных выводов является тот факт, что риск сердечно-сосудистой смертности и осложнений достоверно возрастает уже при умеренном снижении СКФ вне зависимости от метода ее расчета. При анализе 14 работ значение критического (для сердечно-сосудистого прогноза) уровня снижения СКФ было установлено в 75 мл/мин/1,73 м².

Есть все основания полагать, что независимый характер связи между снижением СКФ и риском ССБ носит глобальный, эпидемиологический характер и свойственен не только популяции США, Европы, Японии, как это было указано выше. Он отмечается и в других регионах мира и в частности в Китае [50], Новой Зеландии [51], Израиле [52]. Использование более надежных методов оценки

СКФ свидетельствует о том, что как только этот показатель начинает снижаться, появляется линейная зависимость между степенью ее падения и сердечно-сосудистой и общей смертностью [53]. Больные со сниженной СКФ имеют больший риск умереть от сердечно-сосудистых осложнений [54,55], чем дожить до развития терминальной почечной недостаточности и перейти на заместительную почечную терапию [56]. Вполне понятно, что данные обстоятельства заставляют более активно осуществлять меры кардио- и ренопротекции. Доказано, что замедление темпов снижения СКФ хотя бы на 10% сопровождается значительным медицинским и экономическим эффектами [57]. Однако любые превентивные мероприятия возможны только тогда, когда имеется единый подход к идентификации патологического процесса и к стратификации больных, в данном случае пациентов со снижением СКФ. Надо сказать, что до 2002 года такого единого подхода не существовало, хотя фактов, свидетельствующих о значении снижения функции почек в увеличении риска ССБ к тому времени было накоплено достаточно. В наиболее ранних работах исследователи ориентировались, как правило, на уровень сывороточного креатинина и очень часто приходили к различным выводам. Достаточно вспомнить крупные эпидемиологические исследования во Фрэммингеме [41] и американское популяционное исследование NHANES-I [42], результаты которых приводились выше.

Ситуация существенным образом изменилась, когда в 2002 году Национальным Почечным Фондом США с целью идентификации и стратификации больных с нарушениями функции почек была предложена классификация ХБП, в основу которой была положена градация степеней снижения расчетной СКФ.

В связи с этим целью настоящей работы было проанализировать взаимоотношения между выраженностью повреждений коронарных артерий и уровнем р-СКФ у мужчин с ИБС без признаков «первичной» почечной патологии с учетом влияния ряда традиционных факторов риска ССБ (артериальная гипертензия, дислипидемия, возраст, табакокурение).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с 01.11.2004 г. по 30.05.2006 г. было проведено ретроспективное обследование 300 больных с наличием ИБС подтвержденным коронарной ангиографией. Все пациенты проходили обследование и лечение на базе клиники факультетской хирургии и в кардиологическом отделении

клиники пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (СПбГМУ) им. акад. И.П.Павлова.

Следует иметь в виду, что первоначально в разработку вошло несколько больше больных, в том числе 17 женщин и 21 пациент с СД типа 2, однако из-за малочисленности этих групп они были исключены из анализа. В исследование не включали пациентов с наличием первичной почечной патологии, которую отвергали на основании данных рутинного клиничко-лабораторного обследования. В конечном итоге **критериями включения** стали:

1. Наличие ИБС, подтвержденной с помощью коронарной ангиографии (в том числе больные, которые в дальнейшем подвергались оперативным вмешательствам: коронарной баллонной ангиопластике, стентированию или операции аорто-коронарного шунтирования).

2. Мужской пол.

Критериями исключения были:

1. Женский пол.

2. Наличие мочевого синдрома или анамнестических указаний на наличие первичной патологии почек.

3. Наличие сахарного диабета.

4. Возраст старше 80 лет.

5. Пациенты с единственной почкой.

Основная часть информации была получена путем анализа имеющейся медицинской документации (истории болезни и амбулаторные карты, вошедших в исследование пациентов). У части больных дополнительно были определены клиничко-лабораторные показатели, необходимые, главным образом, для адекватной оценки функционального состояния почек.

Основные клинические показатели, которые учитывались при проведении исследования

1. Возраст.

2. Длительность госпитализации, в том числе продолжительность пребывания пациента в стационаре после оперативного вмешательства.

3. Характеристика выполненной операции (число пластик без стента, число пластик со стентом, число наложенных шунтов – в случае проведения операции АКШ).

4. Частота перенесенных инфарктов миокарда и инсультов, по данным анамнеза.

5. Наследственность в отношении патологии сердечно-сосудистой системы.

6. Наличие привычки к табакокурению (курит – 1, не курит – 0, бросил курить – 2).

7. Функциональный класс стенокардии (по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества).

8. Класс сердечной недостаточности (по классификации NYHA).

9. Выраженность артериальной гипертензии (уровни АД, полученные при первичном осмотре (АД 1), цифры АД, зарегистрированные при осмотре больного кардиологом (АДК) и анестезиологом (АДА), а также максимально известные величины АД (МаксАД) в анамнезе по медицинской документации. По полученным данным рассчитывали пульсовое давление (АДП), как АДС минус АДД и среднее АД (АДср.), как АДД плюс 1/3(АДС минус АДД) (табл.1).

10. Постоянно получаемая лекарственная терапия.

Клиничко-лабораторные и клиничко-биохимические исследования предполагали определение ряда общепринятых показателей.

Клинический анализ крови: регистрировали уровни гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лимфоцитов в периферической крови, а также СОЭ.

Результаты клиничко-биохимических исследований включали определение концентраций креатинина, мочевины, натрия, калия, общего и ионизированного кальция, общего белка, альбумина, фибриногена, АЛТ, АсАТ, общего билирубина и С-реактивного белка в сыворотке или плазме крови. Оценивались также показатели липидограммы сыворотки крови: концентрации общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП).

Методика оценки функционального состояния почек. Как уже указывалось выше, у всех пациентов регистрировали содержание в сыворотке крови креатинина «автоанализаторным» («кинетическим») методом, основанном на реакции

Таблица 1

Измерения артериального давления

Регистрация АД	Систолическое АД	Диастолическое АД	Пульсовое АД	Среднее АД
При первичном осмотре При осмотре кардиологом При осмотре анестезиологом Максимально известные уровни АД	АДС1 АДСК АДСА МаксАДС	АДД1 АДДК АДДА МаксАДД	АДП1 АДПК АДПА МаксАДП	АДср1 АДсрК АДсрА МаксАДср.

Яффе, и мочевины. Эти параметры определялись при поступлении на госпитализацию, выбирались максимальные их значения за период пребывания больного в стационаре и учитывались их величины при выписке пациента. Все определения клинико-биохимических параметров проводились общепринятыми методами с использованием стандартных лабораторных автоанализаторов (Synchro CX9 ALX, фирмы Beckman, США).

Всем больным проводили расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по краткой формуле MDRD [49].

$$СКФ, \text{ мл/мин/1,73 м}^2 = 186 \times (Scr)^{-1,154} \times (Bz)^{-0,203},$$

где *Scr* – концентрация креатинина в сыворотке крови, выражается в мг/дл (*Scr*, мг/100 мл = *Scr*, мкмоль/л: 88,4), *Bz* – возраст, годы.

Методы выполнения ангиокоронарографии.

Решение о выполнении оперативных вмешательств закреплялось в «Информативном соглашении». Последнее являлось юридическим документом, в котором отражались показания к проведению вмешательства, подтверждалась степень осведомленности пациента о его риске, указывались условия проведения операции, определялось согласие пациента на ее выполнение.

Операция производилась натощак. Накануне больные продолжали прием обычных для них лекарств. За 4–5 дней до планового вмешательства обычно отменялся фенилин, противоаритмические препараты (за исключением β-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов) и сердечные гликозиды. Назначение последних сохранялось только у больных, страдающих тахисистолической формой мерцательной аритмии. Перед вмешательством пациенту предлагалось опорожнить мочевой пузырь и кишечник.

При плановом проведении операции осуществлялась стандартная методика медикаментозной подготовки. За 24–72 часа до операции назначали тиклид (тиклопедин) по 250 мг. два раза в сутки и аспирин 125 мг. в сутки. Экстренная коронарная ангиография, которая выполнялась в любое время суток, не предполагала какой-либо зависимости от приема пищи и лекарственных препаратов. За 30 минут до операции больному вводились нитраты и (или) антагонисты кальциевых каналов, седативные средства.

В большинстве случаев ангиография коронарных артерий осуществлялась в условиях местного обезболивания. Это позволяло сохранять необходимый контакт с больным. Лишь в некоторых ситуациях использовалось общее обезболивание. Ме-

стная анестезия сочеталась с нейролептанальгезией.

При выполнении коронарной ангиографии в большинстве случаев использовалась пункция бедренной артерии. Она осуществлялась по известным принципам Сельдингера. Пункция бедренной артерии производилась под местной анестезией, которая осуществлялась инфильтрацией тканей 30–40 мл 0,5% или 1% раствором новокаина. Место пункции на 2 см. ниже пауперной связки.

После успешного проведения пункции в просвет артерии вводился интрадьюсер, по которому проводился проводниковый катетер. Ангиограммы записывались в проекциях, планируемых для контроля результата оперативного вмешательства. Обычно выбирались проекции, в которых хорошо виден участок сосуда со стенозом, а также отходящие от пораженного сосуда ветви.

В качестве контрастов, как правило, использовались современные иодсодержащие низко- или изоосмолярные неионные рентгеноконтрастные средства: иогексол (омнипак), иопрамид (ультравист), иодиксанол (визипак).

Методика проведения полуколичественной оценки выраженности коронарных повреждений. Согласно мировой практике при оценке результатов ангиокоронарографии мы пользовались номенклатурой сегментов венечных артерий BARI. Исследователи, принимавшие участие в таких испытаниях, как CASS, TIMI и BARI, составили стандартную систему наименований. Их рекомендации согласуются с классификацией E.L. Alderman и M. Stadius (рис. 1) [58].

Непосредственно для выяснения тяжести повреждений коронарного русла мы использовали пять методов полуколичественной оценки выраженности коронарных повреждений, которые в настоящее время широко применяются в практике кардиологии и кардиохирургии. Большинство из них по сути представляли современные модификации хорошо себя зарекомендовавших подходов – D.R. Sullivan и соавт. [59] и G.G. Gensini [60] и позволяли оценить степень вовлечения коронарных сосудов в атерогенез.

Метод K1 – оценка состояния сосудов («vessels score»). Учитывали степень поражения проксимальных частей наиболее крупных артерий (ПКА, ОВ, ПМЖВ). Стеноз более 70% оценивали в 1 балл. При этом стеноз главного ствола ЛКА оценивался в 1 балл при степени стеноза более 50%. Суммарная оценка – от 0 до 3 баллов [59–61].

Метод K2 – оценка состояния сосудов («vessels score»). Учитывали степень поражения

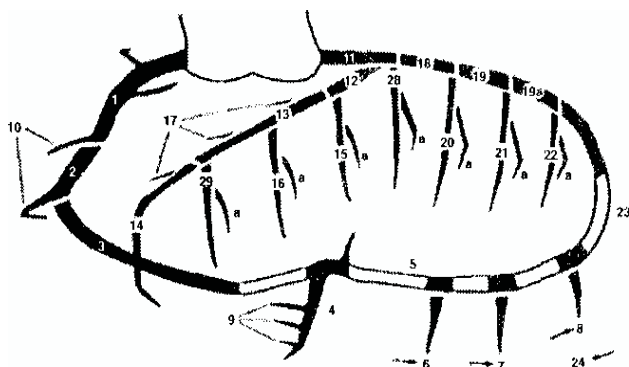


Рис. 1. Сегменты венечных артерий в соответствии с нomenclature BARI [Фернадо Мендес Сант'Анна, 2005]. 1 – Проксимальный сегмент ствола правой венечной артерии, 2 – средний сегмент ствола правой венечной артерии, 3 – дистальный сегмент ствола правой венечной артерии, 4 – задний сегмент нисходящей артерии, 5 – задний предсердно-желудочковый сегмент, 6 – первый правый заднелатеральный сегмент, 7 – второй правый заднелатеральный сегмент, 8 – третий заднелатеральный сегмент, 9 – задний сегмент ветвей перегородки, 10 – острые краевые сегменты, 11 – сегмент левой главной венечной артерии, 12 – проксимальный сегмент ПМЖ артерии, 13 – средний сегмент ПМЖ артерии, 14 – дистальный сегмент ПМЖ артерий, 15 – сегмент диагональной ветви, 15а – латеральный сегмент первой диагональной ветви, 16 – сегмент второй диагональной ветви, 16а – латеральный сегмент второй диагональной ветви, 17 – ПМЖ-сегмент ветвей перегородки, 18 – проксимальный сегмент огибающей артерии, 19 – средний сегмент огибающей артерии, 19а – дистальный сегмент огибающей артерии, 20 – первый тупоугольный сегмент краевой ветви, 20а – латеральный первый тупоугольный сегмент краевой ветви, 22 – третий тупоугольный сегмент краевой ветви, 22а – латеральный второй тупоугольный сегмент краевой ветви, 23 – сегмент – продолжение огибающей артерии в ПЖ борозде, 24 – сегмент первой заднелатеральной ветви, 25 – сегмент второй левой заднелатеральной ветви, 26 – третий заднелатеральный сегмент нисходящей артерий, 27 – левый заднелатеральный сегмент нисходящей артерии, 28 – сегмент промежуточной ветви, 28а – латеральный сегмент промежуточной ветви, 29 – сегмент третьей диагональной артерии, 29а – латеральный сегмент третьей диагональной ветви. ПМЖ – передний межжелудочковый; ПЖ – предсердно-желудочковый.

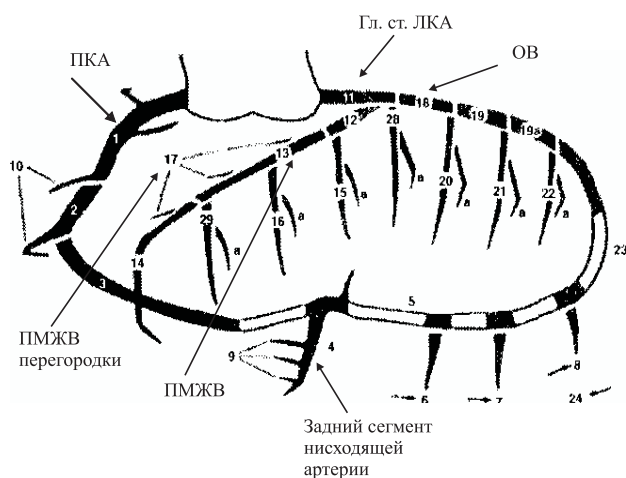


Рис. 2. Основные бассейны коронарного русла. ПКА – правая коронарная артерия, Гл. ст. ЛКА – главный ствол левой коронарной артерии, ОВ – огибающая ветвь, ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ДВ – диагональная ветвь, КВ – краевая ветвь.

максимально пораженного сегмента наиболее крупных артерий (ПКА, ОВ, ПМЖВ, ЛКА). Стеноз более 50% оценивали в 1 балл. Суммарная оценка от 0 до 3 баллов [62].

Метод К3 – суммировали степени максимального стеноза (в %) проксимального сегмента наиболее крупных артерий (ПКА, ПМЖВ, ОВ, ЛКА) Суммарная оценка от 0 до 400%.

Метод К4 – оценка распространенности коронарного атеросклероза («extent score»). При использовании метода К4 [59], как и способа К5 [60,61], выделялось 8 основных бассейнов коронарного русла (рис. 2).

По методу К4 повреждению каждого сегмента приписывается от 5 до 20 баллов: 1 – левая главная венечная артерия – 5 баллов, 2 – левая нисходящая артерия – 20 баллов, 3 – главная диагональная ветвь – 10 баллов, 4 – первая межжелудочковая прободающая ветвь – 5 баллов, 5 – проксимальный сегмент огибающей артерии при стенозе меньше 50% – 10 баллов, при стенозе больше 50% – 20 баллов, 6 – проксимальный сегмент краевой ветви при стенозе меньше 50% – 10 баллов, при стенозе больше 50% – 20 баллов, 7 – сегмент правой коронарной артерии – 20 баллов, 8 – задний сегмент нисходящей артерии – 10 баллов. Таким образом, максимальная суммарная степень повреждения может составить 100 баллов.

Метод К5 – оценка выраженности стеноза сосудов («stenosis score»). Оценивали тяжесть повреждения 8 основных бассейнов коронарного русла по специальной шкале (тех же самых, что и при использовании метода К4 – см. рис. 2). Суммарная оценка от 0 до 32 баллов. Степень тяжести стеноза делилась на 4 категории и оценивалась в баллах: 1 балл – при стенозе от 1% до 49%, 2 балла при стенозе от 50% до 74%, 3 балла при стенозе от 75% до 99%, 4 балла при стенозе 100%, т.е. при полной окклюзии. Суммировались баллы каждого из восьми сегментов и максимально теоретически эта сумма не должна превышать 32 [60,61] (см. рис.2).

Клинико-лабораторная характеристика обследованных больных. Следует иметь в виду, что не все больные, включенные в настоящую работу, проходили весь комплекс обследований. Например, показатели липидограммы были изучены у 130 пациентов, ЭхоКГ – у 191 больного, не у всех испытуемых был известен уровень креатинина в сыворотке крови до проведения ангиокардиографии или оперативного вмешательства на венечных артериях и т.д. Кроме того, в ряде случаев мы не располагали результатами коронароангиографии, пригодными для полуколичественной обработки, что позволило ее провести только у 253 человек.

Таблица 2

Клиническая характеристика основной группы обследованных контингентов

Характеристики	Число наблюдений
Мужчины	300
Описания КГ, доступные для полуквантитативного анализа	253
*Пациенты с коронароангиопластикой и стентированием	38
*Пациенты с коронароангиопластикой без стентирования	52
*Пациенты с АКШ	109
Возраст, годы ($X \pm m$; min-max)	54,3 $\pm$ 0,55; 30-75
Длительность госпитализации, суток ($X \pm m$; min-max)	34,6 $\pm$ 1,40; 6-152

Примечание. *Остальным больным была выполнена коронароангиография, но от оперативного вмешательства было решено отказаться или оно было отложено по тем или иным причинам.

Поэтому основные сведения о числе пациентов, обследованных с помощью того или иного метода, приведены в табл. 2–5. Кроме того, при описании результатов исследования в случае необходимости ниже будет указываться число наблюдений, на основании изучения которых получены соответствующие конкретные данные.

Из числа обследованных больных отягощенную наследственность по ИБС (наличие данного заболевания у ближайших, кровных родственников) имели 39,7% пациентов. Кроме того, у 190 из 300 обследуемых (63,3%) к моменту включения в исследование был перенесен один или более инфарктов миокарда (ОИМ). У 19 (6,3%) больных в анамнезе имели место эпизоды острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторной ишемической атаки. Из 158 обследованных мужчин, у которых удалось получить сведения о курении: никогда не курили – 78 человек (26%), бросили курить – 52 пациентов (17,3%), продолжали курить – 28 испытуемых (0,8%).

Таблица 3

Значения величин АД в основной группе обследованных больных

Показатели АД	Число наблюдений	Среднее значение ($X \pm m$)	Максимум	Минимум
АДС1, мм рт.ст.	298	136,7 $\pm$ 1,1	220	90
АДД1, мм рт.ст.	298	83,8 $\pm$ 0,6	140	60
АДП1, мм рт.ст.	298	52,2 $\pm$ 0,8	100	20
АДСК, мм рт.ст.	299	133,4 $\pm$ 1,1	180	100
АДДК, мм рт.ст.	299	83,1 $\pm$ 0,6	110	60
АДПК, мм рт.ст.	299	50,4 $\pm$ 0,8	85	20
АДСА, мм рт.ст.	295	135,7 $\pm$ 0,54	210	105
АДДА, мм рт.ст.	295	83,2 $\pm$ 0,5	120	60
АДПА, мм рт.ст.	295	52,4 $\pm$ 0,7	110	20
МаксАДС, мм рт.ст.	224	171,7 $\pm$ 2,2	280	110
МаксАДД, мм рт.ст.	274	98,8 $\pm$ 0,9	160	70
МаксАДП, мм рт.ст.	274	71,6 $\pm$ 1,6	160	20
АДСр1, мм рт.ст.	298	101,6 $\pm$ 1,1	167	70
АДСрА, мм рт.ст.	295	100,0 $\pm$ 0,8	126	76
АДСрК, мм рт.ст.	299	100,9 $\pm$ 1,1	150	77

Примечание. Не у всех пациентов были известны максимальные значения АД в анамнезе.

Таблица 4

Показатели липидограммы сыворотки крови в основной группе обследованных больных

Показатели	Число наблюдений	Среднее значение ($X \pm m$)	Минимум	Максимум
ОХ, ммоль/л	240	5,6 $\pm$ 0,08	1,0	10,5
ЛПВП, ммоль/л	127	1,1 $\pm$ 0,04	0,58	5,7
ЛПОНП, ммоль/л	123	1,0 $\pm$ 0,05	0,35	3,7
ЛПНП, ммоль/л	123	3,4 $\pm$ 0,10	0,66	7,5
ТГ, ммоль/л	145	2,0 $\pm$ 0,09	0,55	6,37

Клинико-лабораторная характеристика функционального состояния почек у основной группы обследованных больных

Показатели	Число наблюдений	Среднее значение ($X \pm m$)	Минимум	Максимум
Креатинин сыворотки крови, ммоль/л	281	0,09 $\pm$ 0,001	0,05	0,16
Мочевина сыворотки крови, ммоль/л	242	5,9 $\pm$ 0,11	2,1	14,6
СКФ _{MDRD} , мл/мин	263	80,3 $\pm$ 0,9	39,8	155,5

На момент включения в исследование (n=282) у 10 больных отмечался I ФК стенокардии, у 54 пациентов – II ФК, у 180 человек наблюдался III ФК стенокардии и, наконец, у 38 испытуемых выявлялся IV ФК стенокардии (по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества).

Степень выраженности сердечной недостаточности в общей группе обследованных мужчин (по классификации NYHA) составила: I ФК – 46 больных, II ФК – 100 пациентов, 3 ФК – 12 человек, а у остальных испытуемых не отмечалось наличия сердечной недостаточности.

Сведения об уровне АД в основной группе исследованных больных представлены в табл. 3.

В табл. 4 приведены данные, характеризующие состояние метаболизма липидов в основной группе пациентов.

Клинико-лабора-

Таблица 5

торная характеристика функционального состояния почек у пациентов с ИБС при первичном обследовании представлена в табл. 5.

Статистичес-

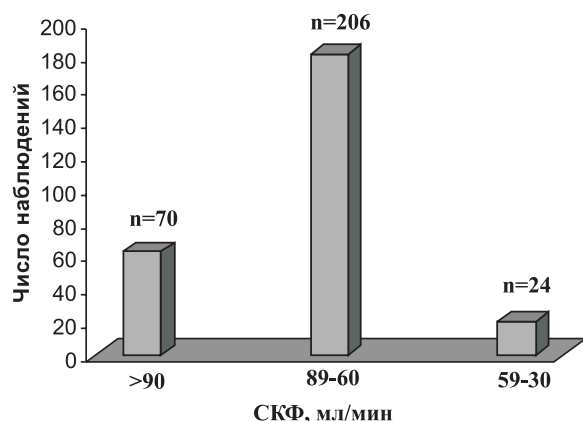


Рис. 3. Число наблюдений пациентов с различными уровнями исходной СКФ.

кую обработку полученных результатов проводили с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики. Применяли t-критерий Стьюдента для независимых и зависимых выборок. Наличие связи между признаками подтверждалось путем оценки линейного коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Использовались также методы однофакторного дисперсионного и множественного линейного регрессионного анализов (процедура пошагового исключения). Результаты исследования представлялись в виде среднего арифметического ($\bar{X}$) $\pm$ ошибка средней (m , SE), $\pm$ стандартное отклонение (SD) или $\pm$ доверительный интервал. Критический уровень нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий) принимали равным 0,05. Все расчеты проводились на персональной ЭВМ с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходный уровень функционального состояния почек у пациентов с ИБС. Первичный анализ основной группы обследуемых контингентов с ИБС показал, что исходный уровень СКФ при поступлении в клинику превышал 90 мл/мин только у 70 пациентов, это составило 23,6% от общего числа обследуемых больных. Тогда как у большинства пациентов, т.е. у 206 больных (68,8%), СКФ составила 89–60 мл/мин, а у 23 человек (7,6%) была даже ниже 60 мл/мин, что согласно классификации ХБП формально может соответствовать 2-й и 3-й стадиям ХБП (рис. 3). Следует напомнить, что критериями включения пациентов в исследование, были только больные с ИБС без первичной патологии почек.

Взаимосвязи между тяжестью повреждений коронарных артерий и уровнем СКФ. Про-

Таблица 6

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между исходным уровнем СКФ (MDRD) и полуколичественными оценками тяжести повреждений коронарных артерий (K1-K5)

Показатели	r_s	t	p
K1 - СКФ	-0,031	-0,460	0,646
K2 - СКФ	-0,180	-2,761	0,006
K3 - СКФ	-0,182	-2,785	0,006
K4 - СКФ	-0,264	-4,108	0,0005
K5 - СКФ	-0,235	-3,641	0,0003

ведение даже простого варианта корреляционного анализа – коэффициента ранговой корреляции Спирмена показало, что тяжесть повреждений венечных артерий определенная большинством методов была обратно связана с исходным уровнем СКФ, т. е. величина клубочковой фильтрации отчетливо

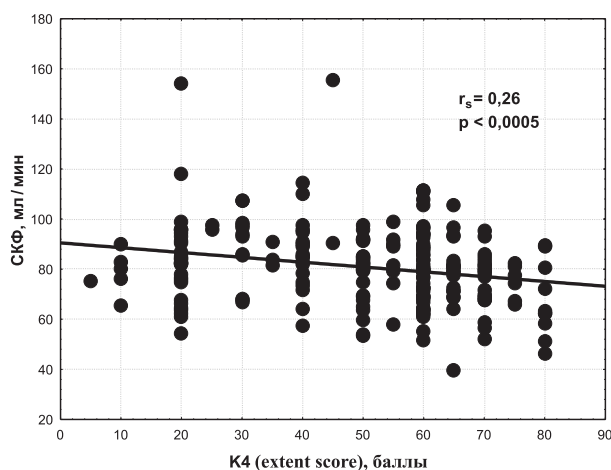


Рис. 4. Взаимосвязи между исходным уровнем СКФ (MDRD1, мл/мин) и полуколичественной оценкой тяжести повреждения коронарных артерий (K4 - баллы) по методу D.R. Sullivan [1990].

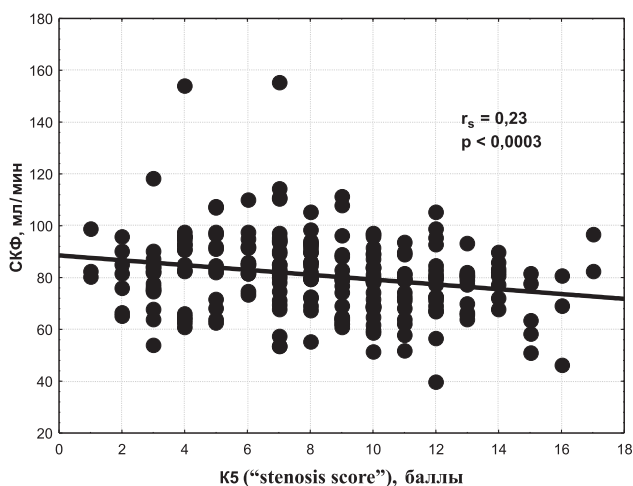


Рис. 5. Взаимосвязь между исходным уровнем СКФ (MDRD1, мл/мин) и полуколичественной оценкой тяжести повреждения коронарных артерий методом K5 ("stenosis score").

Таблица 7

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между функциональным классом стенокардии и полуколичественными оценками тяжести повреждений коронарных артерий (K1-K5)

Показатели	r_s	t	p
K1 (vessels score) - класс стенокардии	0,189	3,031	0,003
K2 (vessels score) - класс стенокардии	0,308	5,117	0,000001
K3 (stenosis score) - класс стенокардии	0,351	5,913	0,000
K4 (extent score) - класс стенокардии	0,266	4,349	0,00002
K5 (stenosis score) - класс стенокардии	0,312	5,185	0,000

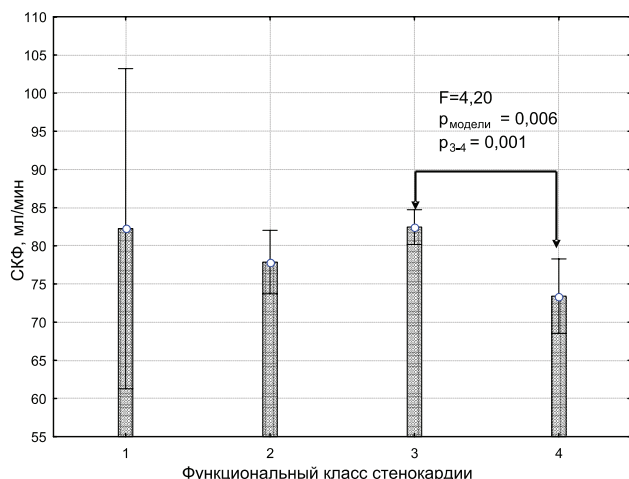


Рис. 6. Взаимосвязи между функциональным классом стенокардии и величиной СКФ.

Таблица 8

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между уровнями СКФ и величинами артериального давления

Показатели	r_s	t	p
СКФ – МаксАДС	-0,221	-3,276	0,001
СКФ – МаксАДД	-0,189	-2,778	0,006
СКФ – МаксАДП	-0,204	-3,019	0,003
СКФ – АДс1	-0,259	-4,341	0,00002
СКФ – АДд1	-0,236	-3,916	0,0001
СКФ – АДп1	-0,195	-3,210	0,001
СКФ – АДсА	-0,199	-3,256	0,001
СКФ – АДдА	-0,107	-1,718	0,087
СКФ – АДпА	-0,158	-2,566	0,011
СКФ – АДсК	-0,175	-2,878	0,004
СКФ – АДдК	-0,165	-2,699	0,007
СКФ – АДпК	-0,134	-2,187	0,029

снижалось по мере нарастания тяжести коронарного атеросклероза (табл. 6).

Взаимоотношения между величиной СКФ и тяжестью повреждения коронарных артерий оцененных по методу K4 («extent score»). продемонстрированы на рис. 4.

Аналогичные взаимосвязи выявлены при оценке повреждения коронарного русла по методу K5 («stenosis score» – рис.5).

Не удивительно, что между степенью выраженности и распространенности коронарного атеросклероза (K1-K5) и функциональным классом стенокардии в наших исследованиях была установлена достоверная, прямая связь (табл. 7).

Учитывая наличие этой взаимосвязи, мы также попытались проанализировать взаимоотношения между функциональным классом стенокардии и значениями СКФ. Применение однофакторного дисперсионного анализа в данном случае показало, что в целом наблюдается влияние функционального класса стенокардии на СКФ (рис. 6). Более детальный статистический анализ, выполненный с помощью LSD-теста показал, что наиболее достоверные различия в уровнях СКФ отмечаются между пациентами с III и IV функциональными классами стенокардии.

Артериальная гипертензия как фактор развития коронарного атеросклероза и повреждения почек у пациентов с ИБС. Хорошо известно, что артериальная гипертензия является важным фактором риска повреждения, как коронарных артерий, так и почек. Действительно, согласно нашим данным, выявлено большое число обратных корреляций между различными оценками АД (систолического, диастолического и пульсового) и величиной СКФ (табл. 8, рис. 7).

При расчете среднего давления и проведении корреляционного анализа с СКФ выявлены также

Таблица 9

Взаимосвязи между уровнями среднего артериального давления и скоростью клубочковой фильтрации

СКФ – МаксАДср	-0,192	-2,97	0,003
СКФ – АДср1	-0,269	-4,69	0,000
СКФ – АДсрА	-0,204	-3,47	0,000
СКФ – АДсрК	-0,185	-3,17	0,001

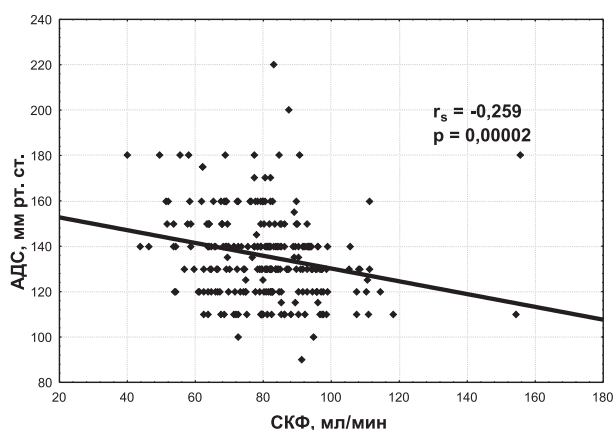


Рис. 7. Взаимосвязь между СКФ и уровнем систолического артериального давления при поступлении.

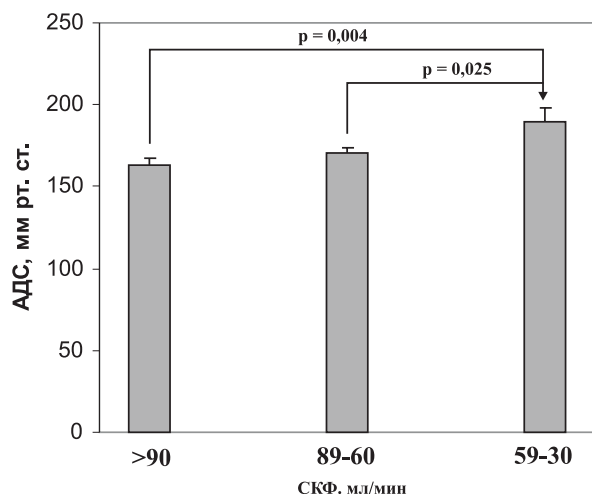


Рис. 8. Величина систолического артериального давления при поступлении в зависимости от уровня СКФ.

Таблица 10

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между полуколичественными оценками тяжести повреждения коронарных артерий и величинами артериального давления

Показатели	r_s	t	p
K2 - АДС1	0,211	3,301	0,001
K3 - АДД1	0,179	2,789	0,006
K4 - АДП1	0,166	2,575	0,0101
K4 - АДС1	0,212	3,313	0,002
K4 - АДСК	0,132	2,030	0,044
K5 - АДС1	0,151	2,339	0,020
K5 - АДП1	0,200	3,120	0,002
K5 - АДСА	0,146	2,236	0,026
K5 - АДДА	0,130	1,988	0,048
K5 - АДСК	0,144	2,221	0,027

достоверные обратные взаимосвязи между ними (табл. 9).

При этом, например, наиболее высокие цифры систолического АД в момент первичного осмотра отмечались у пациентов с величиной СКФ от 59 до 30 мл/мин (рис. 9).

Согласно полученным данным выявлено большое количество достоверных прямых корреляций между степенью выраженности и распространенности коронарного атеросклероза и значениями АД (табл. 10).

Коэффициенты корреляции Пирсона между тяжестью повреждения коронарных артерий и показателями липидограммы

Тяжесть повреждения коронарных артерий	ОХС	ХС ЛПВП	ХС ЛПОНП	ХС ЛПНП	ТГ	Коэффициент атерогенности
K1	-0,07	-0,10	0,00	-0,03	-0,06	0,03
K2	0,07	-0,21	-0,02	0,12	0,02	0,22
K3	-0,03	-0,18	-0,07	0,04	-0,08	0,13
K4	-0,02	-0,07	-0,04	0,02	-0,07	0,07
K5	-0,03	-0,20	-0,04	0,02	-0,10	0,16

Примечание. Достоверные корреляции ($p < 0,05$) выделены жирным шрифтом.

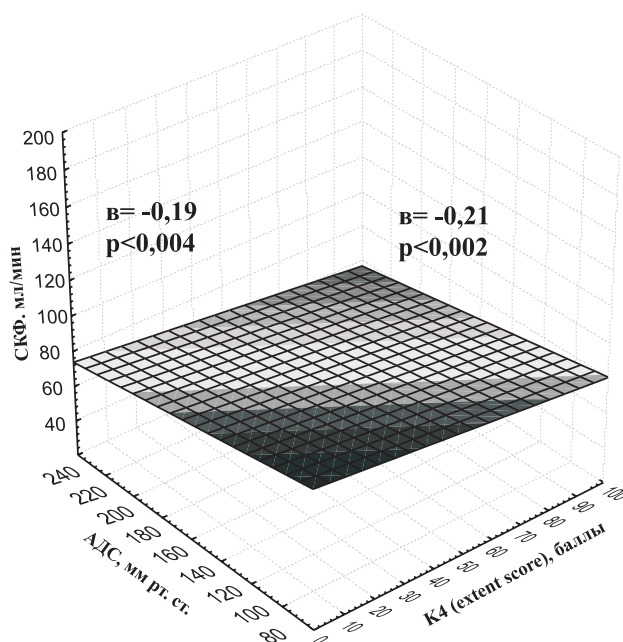


Рис.9. Влияние степени повреждения коронарных артерий и артериальной гипертензии на величину СКФ (результаты множественной пошаговой линейной регрессии; $F=11,2$; $P_{\text{модели}} = 0,00023$).

Выполнение множественного пошагового регрессионного анализа с включением оценок тяжести коронарного атеросклероза и показателей АД дало основание полагать, что степень выраженности атеросклеротического процесса в коронарном русле и уровень систолического АД, действительно, независимо негативно связаны с величиной СКФ. Во всяком случае, оказалось, что величина СКФ находится в обратной зависимости от значения оценки тяжести повреждения коронарного кровообращения (K4 – «extent score») и величины систолического АД, зафиксированного у пациента при поступлении в стационар (рис. 9).

Дислипидемия как фактор риска снижения скорости клубочковой фильтрации и повреждения коронарных артерий. Важным фактором, который участвует как в прогрессировании ХБП, так и коронарного атеросклероза, являются нарушения обмена липидов. В связи с этим мы попытались проследить взаимоотношения между показателями липидограммы

сыворотки крови, показателями состояния функции почек и полуколичественными оценками поражения коронарных артерий. Тем не менее, на нашем материале только концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке

Таблица 11

сыворотки крови, показателями состояния функции почек и полуколичественными оценками поражения коронарных артерий. Тем не менее, на нашем материале только концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке

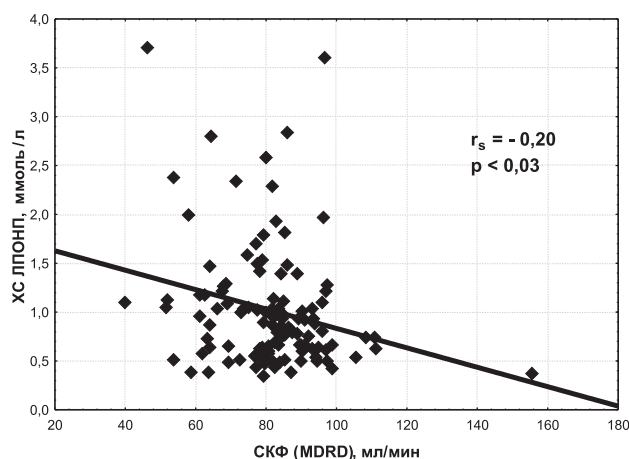


Рис. 10. Взаимосвязь между концентрацией холестерина липопротеидов очень низкой плотности и исходным уровнем СКФ.

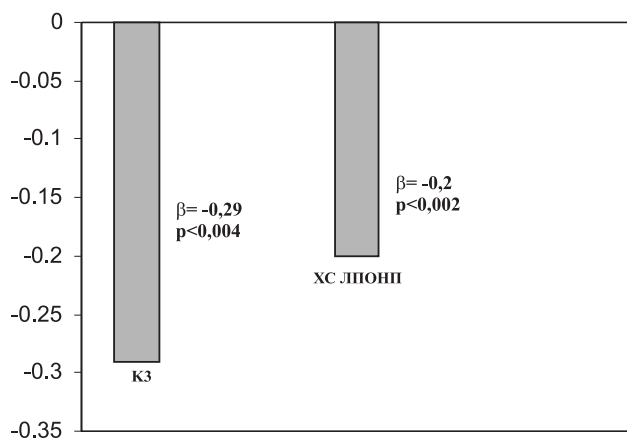


Рис. 11. Влияние концентрации холестерина липопротеидов очень низкой плотности в сыворотке крови и тяжести поражения коронарных артерий на величину СКФ (результаты множественной пошаговой линейной регрессии; $F=6,62$; $P_{\text{модели}} = 0,002$).

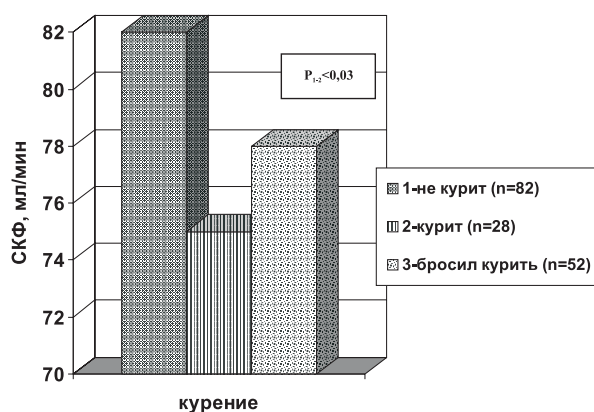


Рис. 12. Влияние курения на величину СКФ.

крови достоверно обратно коррелировала с некоторыми полуколичественными оценками выраженности коронарного атеросклероза (табл. 11).

Согласно нашим данным, оказалось, что у изученных больных только уровень ХС ЛПОНП достоверно обратно связан с величиной СКФ (рис. 10).

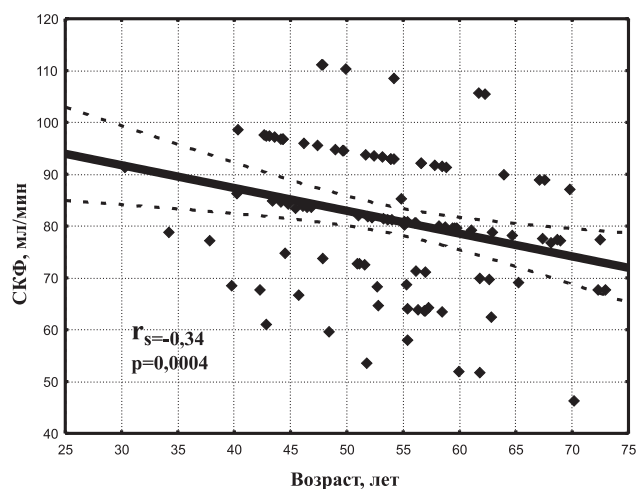


Рис. 13. Взаимосвязь между возрастом и исходной величиной скорости клубочковой фильтрации у пациентов – мужчин с ишемической болезнью сердца.

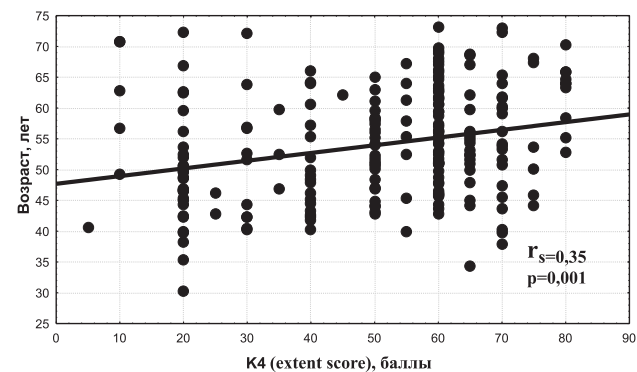


Рис. 14. Взаимосвязи между возрастом и полуколичественной оценкой тяжести повреждения коронарных артерий (к4 – баллы) по методу D.R.Sullivan et al., 1990 г.

Тем не менее, проведение множественного пошагового регрессионного анализа показало, что на величину СКФ негативное независимое влияние может оказать не только уровень ХС ЛПОНП в сыворотке крови, но и величина одной из оценок тяжести повреждения коронарных артерий (рис. 11). Полученные данные позволяют полагать, что у пациентов с ИБС между повреждениями коронарного русла и почек существуют глубинные связи, которые не определяются наличием только факторов риска развития и прогрессирования ИБС и ХБП. Не исключено, что одним из механизмов сопрягающих повреждения коронарных артерий и почек у пациентов с ИБС может быть наличие генерализированной эндотелиальной дисфункции. Однако для подтверждения этого предположения необходимы дополнительные исследования.

Табакокурение как фактор риска почечной дисфункции у пациентов с ИБС. Оценивая значимость различных факторов риска прогрессирования повреждения почек, у пациентов с ИБС, мы также смогли подтвердить, что табакокурение может иметь определенное значение в развитии почечной дисфункции. Во всяком случае величина

Таблица 12

**Коэффициенты ранговой корреляции
Спирмена между возрастом и некоторыми
полуколичественными оценками тяжести
повреждений коронарных артерий**

Показатели	r_s	t	p
K2 - Возраст	0,158	2,371	0,019
K3 - Возраст	0,182	2,733	0,007
K4 - Возраст	0,269	4,125	0,00005
K5 - Возраст	0,228	3,455	0,0007

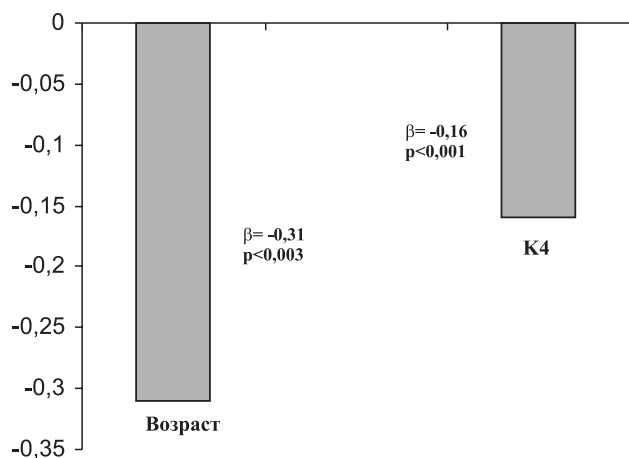


Рис. 15. Влияние степени повреждения коронарных артерий и возраста на величину СКФ (результаты множественной пошаговой линейной регрессии; $F=20,4$; $R_{\text{модели}} = 0,0001$).

СКФ у курящих больных оказалась достоверно ниже, чем у никогда не куривших (рис.12). Интересно, однако, что на нашем материале мы не смогли доказать наличия достоверной связи между пристрастием пациента к табакокурению и тяжестью повреждений коронарных артерий (K1-K5; r от -0,01 до +0,03; $p>0,1$ во всех случаях).

Возраст, как фактор риска развития почечной дисфункции при ИБС. Усугубление тяжести коронарных и почечных повреждений с возрастом общеизвестно. На основе нашего материала мы выявили четкую взаимосвязь между возрастом и уровнем СКФ у пациентов с ИБС (рис. 13).

Также обнаружены прямые корреляции между оценками тяжести повреждения коронарных артерий и возрастом (табл. 12, рис.14).

Выполнение множественного пошагового регрессионного анализа показало, что и возраст и тяжесть повреждения коронарных артерий независимо негативно влияют на величину СКФ (рис. 15).

ОБСУЖДЕНИЕ

Приступая к обсуждению полученных результатов, подчеркнем, что целью нашей работы являлось уточнение взаимоотношения между степе-

нью выраженности коронарного атеросклероза и тяжестью почечной дисфункции с учетом влияния традиционных факторов риска развития и прогрессирования, как ишемической болезни сердца, так и хронической дисфункции почек. Для этого мы включили в нашу разработку пациентов-мужчин с ИБС ($n=300$) без первичной патологии почек, которым выполнялась диагностическая ангиография коронарных сосудов и полуколичественными методами оценивалась степень атеросклеротических повреждений коронарных артерий [59-62].

Оценка функционального состояния почек базировалась на концентрации сывороточного креатинина с использованием расчетного способа определения СКФ и критериев ХБП, предложенных Национальным Почечным Фондом США [25].

Для расчета СКФ применялась краткая формула MDRD [49], хорошо зарекомендовавшая себя на практике.

Первичный анализ обследованного контингента пациентов с ИБС показал, что исходный уровень СКФ выше 90 мл/мин, который с учетом критериев ХБП NKF можно принять за норму, отмечался только у 62 человек (23,6%), тогда как у большинства обследованных – 181 пациент (68,8%) СКФ составила от 89-60 мл/мин, а у 20 больных (7,6%) была даже ниже 60 мл/мин, что согласно классификации ХБП формально может соответствовать 2-й и 3-й стадиям ХБП (см. рис. 3).

Таким образом, даже простой способ оценки функционального состояния почек у больных ИБС с помощью расчетной формулы СКФ позволил выявить высокую частоту формирования ренальной дисфункции (до 76,4%) у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий. Так как, основной задачей настоящего исследования было выявление связи между степенью атеросклеротического поражения венечных артерий и дисфункцией почек, естественно, что первым объяснением причины подобных взаимоотношений могло стать предположение о параллелизме процессов атерогенеза коронарных и почечных артерий. Ориентируясь на данные мировой литературы, можно было бы заранее отвергнуть данное предположение, однако в ходе нашей работы мы предприняли целый ряд мер с целью предупредить подобный, слишком простой способ объяснения изучаемой взаимосвязи. С этой целью, в ходе отбора больных целенаправленно учитывалась клинические критерии вазоренального атеросклероза, а также использовалась ангиография почечных сосудов в сомнительных случаях.

В дополнении к этому следует заметить, что даже при обнаружении минимально гемодинамически значимого стеноза почечных артерий у 18

из 300 обследованных больных, выявить взаимосвязь между степенью выраженности атеросклеротического поражения почечных артерий и ренальной дисфункцией практически не удалось. По-видимому, причину взаимосвязи атеросклероза коронарных артерий с почечной дисфункцией следует искать в пределах более широких взаимоотношений между ИБС и ХБП. Это означает, что в оценке степени снижения СКФ в качестве независимого фактора риска коронарного атеросклероза следует исходить не столько из представлений о роли падения выделительной функции почек, сколько из оценки неэскреторных функций почек (метаболической, гормональной и др.), индикатором которых во многом служит степень снижения СКФ.

Для выяснения тяжести повреждений коронарного русла было использовано 5 методов полуколичественной оценки выраженности коронарных повреждений, которые в настоящее время широко применяются в практике кардиологии и кардиохирургии. Такую оценку, как уже отмечалось выше, проводили на основе результатов диагностической ангиокардиографии.

Проведение даже простого варианта корреляционного анализа – коэффициента ранговой корреляции Спирмена, показало, что тяжесть повреждений венечных артерий определенной большинством методов была обратно связана с исходным уровнем СКФ, т.е. величина клубочковой фильтрации отчетливо снижалась по мере нарастания тяжести коронарного атеросклероза (см. табл. 6, рис. 4 и 5).

Учитывая наличие взаимосвязи между полуколичественными оценками тяжестью повреждения коронарных артерий и величиной СКФ, были также проанализированы взаимоотношения между функциональным классом стенокардии и значениями СКФ. Применение однофакторного дисперсионного анализа в данном случае показало, что в целом наблюдается влияние функционального класса стенокардии на СКФ. Более детальный анализ, выполненный с помощью LSD-теста показал, что наиболее достоверные различия в уровнях СКФ отмечаются между пациентами с III и IV функциональными классами стенокардии (см. рис. 6). Не удивительно, что анализ взаимосвязей между полуколичественными оценками выраженности коронарного атеросклероза (по данным ангиографии) и функциональным классом стенокардии выявил вполне ожидаемые достоверные прямые зависимости.

Таким образом, результаты данного фрагмента работы убедительно свидетельствуют о том, что между тяжестью повреждений венечных со-

судов у пациентов с ИБС и уровнем СКФ, действительно, имеется отчетливая обратная связь, которую необходимо учитывать в практике кардиологии, нефрологии и, по-видимому, кардиохирургии.

Важно иметь в виду, что сегодня уже не вызывает удивления общность факторов риска развития и прогрессирования хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. В связи с этим многие лечебные стратегии оказываются одинаково полезными как для исходно кардиологического, так и для нефрологического больного. [26, 27, 63–65].

Роль артериальной гипертензии, как одного из важнейших факторов риска развития и механизма прогрессирования ХБП, в настоящее время бесспорна. Однако традиционно было принято считать, что только тяжелая, неконтролируемая гипертензия может приводить к развитию гломерулосклероза, азотемии и смерти больных от почечной недостаточности [66]. Тем не менее, в последние годы внимание привлекло состояние функции почек у больных с мягкими формами эссенциальной гипертензии на фоне адекватной гипотензивной терапии [67,68].

В нашей работе при анализе полученных данных определенную проблему составила оценка выраженности гипертензии. Дело в том, что далеко не у всех больных уровни АД регистрировались достаточно регулярно. Поэтому в разработку мы взяли цифры АД, полученные при первичном осмотре (при поступлении больного в клинику), цифры АД зарегистрированные при осмотрах больного кардиологом и анестезиологом, а также максимально известные величины АД в анамнезе.

Действительно, согласно нашим данным выявлено большое число обратных корреляций между различными оценками систолического, диастолического и пульсового АД и величиной СКФ (см. табл. 8). Аналогичные корреляции наблюдались и при расчете среднего артериального давления (см. табл. 9). При этом, например, особенно высокие цифры систолического АД в момент первичного осмотра отмечались у пациентов с величиной СКФ от 59 до 30 мл/мин (см. рис. 8).

Между тем мы попытались проанализировать: насколько взаимосвязаны величины АД, степень повреждения коронарных артерий и уровень СКФ.

Согласно нашим данным выявлено большое количество достоверных прямых корреляций между выраженностью коронарного атеросклероза и величинами АД, т.е. чем выше уровни АД, тем больше степень поражения коронарных артерий (см. табл. 10).

Выполнение множественного пошагового регрессионного анализа с включением оценок тяжес-

ти коронарного атеросклероза и показателей АД дало основание полагать, что и степень распространенности атеросклеротического процесса в коронарном русле и уровень систолического давления при поступлении независимо негативно связаны с величиной СКФ. Во всяком случае, оказалось, что величина СКФ находится в обратной зависимости от значения оценки тяжести повреждения коронарного кровообращения (K_4 – «extent score») и величины систолического АД, зафиксированного у пациента при поступлении в стационар (см. рис. 9). Этот фрагмент нашей работы подтверждает, что у пациентов с ИБС артериальная гипертензия является независимым фактором риска атеросклеротического повреждения, как коронарных артерий, так и почечной дисфункции.

Следующим важным фактором риска прогрессии как ХБП, так и коронарного атеросклероза является дислипидемия. Как уже известно, гиперлипидемия ухудшает прогноз любого почечного заболевания. Кроме того, гиполипидемическая терапия (преимущественно статины) способствует сохранению функции почек [69]. Однако лишь в последнее время внимание исследователей было обращено на изучение связи между дислипидемией и функциональным состоянием почек у лиц без первичной органной патологии. По результатам эпидемиологических исследований было отмечено, что гиперхолестеринемия [70], гипертриглицеридемия [71] и низкие значения холестерина липопротеидов высокой плотности [72] являются независимыми предикторами снижения функции почек в общей популяции условно здорового населения. На нашем материале мы попытались уточнить: насколько взаимосвязаны показатели липидограммы сыворотки крови, степень поражения коронарных артерий и СКФ у больных с ИБС. Оказалось, что у наших пациентов с ИБС, только концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови достоверно обратно коррелировала с некоторыми полуколичественными оценками выраженности коронарного атеросклероза. Кроме того, величина коэффициента атерогенности была значимо прямо связана с одной из оценок тяжести повреждения венечных сосудов (см. табл. 11). Напротив, у изученных нами больных только уровень ХС ЛПОНП был достоверно обратно связан с величиной СКФ (см. рис. 10). Полученные данные подтверждают факт усугубления расстройств метаболизма липидов по мере ухудшения функционального состояния почек и по мере нарастания выраженности коронарного атеросклероза. Однако на основе этих результатов нельзя дать ответ на вопрос о том, какие измене-

ния (функции почек или обмена липидов) являются первичными. Можно предполагать, что большая выраженность дислипидемии при атеросклерозе приводит к повреждениям почечной ткани и снижению функции почек. С другой стороны, возможно, что снижение СКФ, вызванное какими-либо другими причинами у пациентов с ИБС усиливает тяжесть метаболических проявлений атеросклероза.

Тем не менее, проведение множественного пошагового регрессионного анализа показано, что на величину СКФ негативное независимое влияние может оказать не только уровень ХС ЛПОНП в сыворотке крови, но и величина одной из оценок тяжести повреждения коронарных артерий (K_3 , см. рис. 11). Полученные данные позволяют полагать, что у пациентов с ИБС между повреждениями коронарного русла и почек существуют глубинные связи, которые не определяются наличием только факторов риска развития и прогрессирования ИБС и ХБП. Не исключено, что одним из механизмов, сопрягающих атеросклеротическое повреждение коронарных артерий и почек у пациентов с ИБС, может быть наличие генерализированной эндотелиальной дисфункции [63]. Однако для подтверждения этого предположения необходимы дополнительные исследования.

Табакокурение, являющееся классическим фактором риска сердечно-сосудистой патологии в общей популяции населения, также связано с большей распространенностью ХБП. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что курение – это дозозависимый фактор риска снижения СКФ и появления микроальбуминурии [73].

Из 158 обследованных мужчин, у которых удалось получить сведения о курении: никогда не курили – 78 человек (49,1%), бросили курить – 52 пациента (33,2%), продолжали курить – 28 испытуемых (17,7%).

Во всяком случае, величина СКФ у курящих больных оказалось достоверно ниже, чем у никогда не куривших (см. рис. 12). Интересно, однако, что на нашем материале мы не смогли доказать наличия достоверной связи между табакокурением и тяжестью повреждений коронарных артерий.

Так или иначе, оценивая значимость различных факторов риска прогрессирования повреждения почек, у пациентов с ИБС мы смогли показать, что курение может иметь определенное значение в развитии почечной дисфункции у данной категории больных. Не исключено, что табакокурение ведет к развитию генерализированной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе, как увеличения риска возникновения и прогрессирования

атеросклероза, так и поражения почек с развитием почечной недостаточности [74]. Во всяком случае, у курильщиков выявлялась большая частота развития микроальбуминурии (МАУ) [75].

Известно, что возраст, а точнее – изменения, связанные с ним, относятся к важным демографическим факторам, влияющим на уровень сердечно-сосудистого риска. В частности, включение пожилых больных в диализные программы обуславливает более высокое распространение коморбидных состояний и увеличение риска смерти от коронарной болезни. Это приводит к ухудшению результатов лечения почечных больных в целом, что давно подтверждено во многих исследованиях [76–78].

Мы выявили четкую обратную взаимосвязь между возрастом и уровнем СКФ у пациентов с ИБС (см. рис. 13). Также обнаружены значимые прямые корреляционные зависимости между возрастом пациентов и большинством оценок тяжести повреждений коронарных артерий (см. табл. 12). При этом выполнение множественного пошагового регрессионного анализа показало, что и возраст и тяжесть повреждения коронарных артерий независимо и негативно влияют на величину СКФ (см. рис. 15).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что почечная дисфункция весьма часто встречается у пациентов с ИБС, не имеющих явных признаков «первичной» патологии почек. При этом такие факторы, как выраженность артериальной гипертензии, дислипидемия, возраст и привычка к табакокурению, по-видимому, выступают в качестве предикторов не только тяжести коронарного атеросклероза, но и почечного повреждения у таких больных.

На наш взгляд, полученные данные являются одним из отчетливых подтверждений справедливости концепции кардиоренального континуума [64].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ. Accelerated Atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Eng J Med* 1974; 290: 697-701
2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S16-S23
3. Dhingra H, Zaski ME. Outcomes research in dialysis. *Semin Nephrol* 2003; 23: 295-305
4. Cheung AK, Sarnak MJ, Jan G et al. Atherosclerotic cardiovascular disease in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 353-362
5. Joki N, Hase H, Nakamura R, Jamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 718-723
6. Смирнов АВ. Дислипидемии и проблемы не-

фропротекции. *Нефрология* 2002; 6(2): 8-14

7. Jungers P, Massy Z, Khoa T et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2597-2602

8. Shoji T, Emoto M, Tabata T et al. Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 2002; 61: 2187-2192

9. Руденко ТЕ, Кутырина ИМ, Кушнир ВВ, Швецов МЮ. Факторы, влияющие на состояние комплекса интима-медиа сонных и бедренных артерий в начальных стадиях хронической почечной недостаточности. *Тер арх* 2005; (6): 46-50

10. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of Ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Int Med* 2001; 134: 629-636

11. McClellan WM, Langston RD, Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1912-1919

12. Al-Ahmat A, Hand WM, Maanijuna G et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Col Cardiol* 2001; 38: 955-962

13. Shlipak MG, Smith GZ, Rathore SS et al. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: evidence from the digoxin intervention droup trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2195-2203

14. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351:1285-1295

15. Hillege HZ, Girbes AR, de Kam PF et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 203-210

16. Hillege HZ, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ et al. Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefits of AGE inhibition: the CATS randomized trial. *Eur Heart J* 2003; 24: 412-420

17. McCullough PA, Soman SS, Shah SS et al. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J Am Col Cardiol* 2000; 36: 679-684

18. Shlipak M, Heidenreich PA, Noguchi H et al. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002; 137: 555-562

19. Wright SR, Reeder GS, Herzog CH et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high risk combination. *Ann Intern Med* 2002; 137: 563-570

20. Jones CA. Hypertension and renal dysfunction: NHANES III. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S71-S75

21. Segura J, Campo C, Gil P et al. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1616-1622

22. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: A possible marker of increased risk for stroke. *Stroke* 1997; 28: 557-563

23. Seliger SZ, Siscovick DS, Stehman-Breen CO et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the cardiovascular health cognition study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1904-1911

24. Rahman M, Brown CD, Coresh J et al. The prevalence of reduced glomerular filtration rate in older hypertensive patients and its association with cardiovascular disease: a report from the antihypertensive and lipid-lowering treatment to patients heart attack trial. *Arch Intern Med* 2004; 164: 969-976

25. National Kidney Foundation: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [Suppl 1]: S1-S266

26. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17

27. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Добронравов ВА, Кучер АГ, Тугушева ФА. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-14

28. Vanholder R, Massy Z, Argiles A et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1048-1056
29. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH. Chronic kidney disease, mortality and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2373-2380
30. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003; 63: 1121-1129
31. Culleton BF, Larson MG, Evans JC et al. Prevalence and correlates of elevated serum creatinine levels: the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1785-1790
32. Nissenson AR, Pereira BJ, Colling AJ, Steinberg EP. Prevalence and characteristics of individuals with chronic kidney disease in a large health maintenance organization *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1177-1183
33. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW et al. Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 992-999
34. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-III). *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1338-1349
35. Nitsch D, Dietrich DF, von Eckardstein A et al. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 935-944
36. Ninomija T, Kiyohara J, Kubo M et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: The Hisayama study. *Kidney Int* 2005; 68: 228-236
37. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Драгунов СВ и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Вологодской области. *Нефрология* 2004; 8(1): 36-41
38. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Драгунов СВ и др. Эпидемиология хронической почечной недостаточности в Северо-Западном регионе России: на пути к созданию регистра хронической почечной болезни. *Тер арх* 2004; 76(9): 57-61
39. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы. *Тер арх* 2005; (6): 20-27
40. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Распространенность и заболеваемость поздними стадиями хронической болезни почек в Республике Тыва. *Нефрология* 9(4): 25-29
41. Culleton BF, Larson MG, Wilson PWF et al. Cardiovascular disease and mortality in a community based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214-2219
42. Garg AX, ClaarkWF, Haynes B, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES-I. *Kidney Int* 2002; 61: 1486-1494
43. Wali RK, Henrich WL. Chronic kidney disease: a risk factor for cardiovascular disease. *Cardiol Clin* 2005; 23, 3: 343-362
44. Munter P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 745-753
45. Anderson S, Brenner BM. Effects of aging on the renal glomerulus. *Am J Med* 1983; 80: 435-442
46. Shlipak MG, Fried LF, Crump C et al. Cardiovascular disease risk status in elderly persons with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002; 62(3):997-1004
47. Weiner DE, Tighionart H, Amin MG et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and All-cause mortality: a pooled analysis of community- based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1307-1315
48. Henry RMA, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402-1407
49. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470
50. Wang JG, Staessen JA, Fagard RH et al. Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 1069-1074
51. Friedman PJ. Serum creatinine: an independent predictor of survival after stroke. *Intern Med* 1991; 229: 175-179
52. Bursztyn M, Ginsberg G, Spilberg O et al. Mortality in the Jerusalem 70-year-olds longitudinal study: does nifedipine have a role? *Geriatr NephrolUrol* 1999; 9:5-10
53. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352: 2049-2060
54. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-1305
55. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005; 293:1737-1745
56. White SZ, Cass A, Atkins RG, Chadban SJ. Chronic kidney disease in the general population. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12: 5-13
57. Trivedi HS, Pang MMH, Campbell A, Saab P. Slowing the progression of chronic renal failure: economic benefits and patients perspectives. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:721-729
58. Фернандо Мендес Сант'Анна. Коронарграфия при ишемической болезни сердца. В: Солтоски ПР, Караманукян ХЛ, Салерно ТА, ред. *Секреты кардиохирургии. МЕДпресс-информ, М., 2005; 55-62*
59. Sullivan DR, Thomas HM, Freedman SB. A new method of coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J* 1990; 119(6): 1262-1266
60. Gensini G.G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51(3): 606-607
61. Bigi R, Cortigiani L, Colombo P, Desideri A, Bax JJ, Parodi O. Prognostic and clinical correlates of angiographically diffuse non-obstructive coronary lesions. *Heart* 2003; 89(9):1009-1013
62. Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H et al. Retinopathy is related to the angiographically detected severity and extent of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int Heart J* 2005;46(4):639-646
63. Мухин НА, Моисеев ВС, Кобалава ЖД и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер арх* 2004; (6): 39-46
64. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15
65. Смирнов АВ, Седов ВМ, Лхаахуу Од-Эрдэнэ, Каюков ИГ и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006; 10(4): 7-17
66. Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chron Dis* 1955; 1: 33-42
67. Кузьмин ОБ, Пугаева МО, Чуб СВ. Легкая дисфункция почек у больных с эссенциальной гипертензией: клинические проявления и лекарственная терапия. *Нефрология* 2004; 8(3): 15-21
68. Есаян АМ. Эссенциальная гипертензия с нефропатией. насколько это актуально в наши дни? *Нефрология* 2008; 12(2):16-23
69. Fried ZF, Orchard TJ, Kasiske BZ. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260- 269
70. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2084- 2091

71. Muntner P, Coresh J, Smith JC et al. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000; 58: 293- 301

72. Crundy SM, Brewer HB, Cluman JI et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute. American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433- 438

73. Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen WM et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med* 2000; 17;133(8):585-591

74. Stuvelling EM, Bakker SJ, Hilige HX et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 497- 508

75. Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1663- 1672

76. Gentil M, Carriazo A, Pavon MI et al. Comparison of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hospital hemodialys. A multicentric study. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 444-4 51

77. Lameire N, Bernaert P, Lambert MC, Vijt D. Cardiovascular risk factors and their management in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1994; 46 [suppl 48]: S31-S38

78. Maiorca R, Vonesh EF, Cavalli PL et al. A multicenter selection-adjusted comparison of patient and technique survivals on CAPD and hemodialysis. *Perit Dial Int* 1991; 11: 118-127

Поступила в редакцию 20.03.2008 г.

Принята в печать 10.06.2008 г.