

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи
УДК: 616.12-008.1: 616.61-008.6

САИДОВ ШАВКАТ БАХРОМОВИЧ

**ПОКАЗАТЕЛИ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И
ФИЛЬТРАЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ПОЧЕК ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
СХЕМАХ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

5А510103 – «Терапия»

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА НА ПОЛУЧЕНИЕ АКАДЕМИЧЕСКОЙ
СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:
д.м.н. Абдуллаев Шерзод Сайдуллаевич

Ташкент - 2019

АННОТАЦИЯ

Прогрессирование атеросклероза коронарных артерий характеризуется резким нарушением сердечной функции, что приводит в итоге, к острой или хронической сердечной декомпенсации.

Визуализирующая идентификация поражения сердца и коронарных артерий, совершенствующаяся в последние годы, определяет дифференцированную тактику ведения больных ИБС, но требует дальнейшего, более детального изучения.

У больных ИБС отдаленные последствия реваскуляризации миокарда в основном оцениваются по состоянию сердечно-сосудистой системы. Значительно менее изучены связи исходов коронарных операций с функциональным состоянием почек.

У больных, перенесших инфаркт миокарда, дальнейший прогноз, возможности терапевтического воздействия и качество жизни во многом определяет развитие дисфункции левого желудочка, степень которой связана с обширностью рубцового поражения миокарда, а также ишемическими и пост ишемическими изменениями сократимости миокарда, тяжестью поражения коронарных артерий. В то же время почки занимают центральное место в регуляции обмена натрия и воды, а также синтезе ключевых медиаторов, регулирующих сосудистый тонус, поэтому они влияют на системную гемодинамику не меньше, чем сердце (Стаценко М.Е., Болотов Д.В 2012).

Работа основана на анализе данных обследования 66 больных с ИБС. Стабильная стенокардия напряжения функциональный класс II и рСКФ по креатинину более 60мл/мин., из них 33 больных помимо стандартной базисной терапии получали L-аргинин 4,2 г/сут. В качестве контроля обследовано 15 практически здоровых лиц. Все больные проходили лечение в отделении интервенционной кардиологии ГУ «РСНПМЦТ и МР» в 2016-2018 годах.

ANNOTATION

The progression of atherosclerosis of the coronary arteries is characterized by a sharp impairment of cardiac function, which ultimately leads to acute or chronic cardiac decompensation.

The visualizing identification of affection of the heart and coronary arteries, which has been improved in recent years, determines the differentiated tactics of management of patients with coronary artery disease, but requires further, more detailed study.

In patients with IHD, the long-term effects of myocardial revascularization are mainly evaluated according to the state of the cardiovascular system. Relationships of outcomes of coronary operations with the functional state of the kidneys are much less studied.

In patients undergoing myocardial infarction, further prognosis, therapeutic effects and quality of life largely determine the development of left ventricular dysfunction, the extent of which is related to the extensiveness of cicatricial myocardial damage, as well as ischemic and postischemic changes in myocardial contractility, and the severity of coronary arteries. At the same time, the kidneys are central to the regulation of sodium and water metabolism, as well as the synthesis of key mediators regulating vascular tone, so they affect systemic hemodynamics no less than the heart (Statsenko ME, Bolotov D.V. 2012).

The work is based on the analysis of survey data of 66 patients with CHD. Stable angina pectoris, Grade II and creatinine eGFR for more than 60 ml / min., of these, 33 patients, in addition to standard basic therapy, received L-arginine 4.2 g / day. As a control, 15 practically healthy individuals were examined. All patients were treated in the department of interventional cardiology SI "RRSPCT and MR" in 2016-2018.

QISQACHA SHARH

Kuchayib boruvchi koronar arteriyalar aterosklerozi tezda yurak funksiyasi buzilishi bilan ifodalanadi, shuningdek oxirida dekompensatsiyalangan o'tkir yoki surunkali yurak yetishmovchiligi bilan yakunlanishi mumkin.

So'nggi yillarda takomillashtirilgan yurak va koronar arteriyalarning ko'r-ko'rona moslashuvi identifikatsiyalanishi YUIK bemorlarini davolashning differentsial taktikasini aniqlaydi, ammo keyinchalik batafsil o'rganishni talab qiladi.

YUIK bo'lgan bemorlarda miokard revaskülirizatsiyasining uzoq muddatli ta'siri asosan yurak-qon tomir tizimining holatiga ko'ra baholanadi. Koronar operatsiyalarning natijalarining buyrak funksional holatiga bog'liqligi juda kam o'rganilgan.

Miokard infarkti o'tqazgan bemorlarda keyingi natijalar: chap qorincha disfunktsiyasi rivojlanishi miokardda umumiy chandiqlanish rivojlanishi bilan bog'liq bo'lib, shuningdek miokard qisqarishini o'zgartiruvchi ishemik va ishemiyadan keyingi o'zgarishlar, o'gir darajada koronar arteriyalarning shikastlanishi hayot sifatiga va terapevtik davoga tasir qiladi. Shuningdek buyrak natriy va suv almashinuvi regulyatsiyasi bilan asosiy o'rinda shug'ullanuvchi a'zo bo'lib, shuningdek mediatorlar sintezida, tomirlar tonusi regulyatsiyasida, yurakka nisbatan markaziy gemodinamikaning kamayishida asosiy o'rinni egallaydi (Statsenko.M.E., Bolotov D.B.2012).

Magistrlik ishiga YUIK stabil zo'riqish stenokardiyasi, II funksional sinf (FS) va kreatinin KFT 60 ml/min dan ortiq bo'lgan 66 nafar bemorni tekshirishdan iborat, ulardan 33 nafari standart asosiy davolashdan tashqari, L-arginin 4.2 g/kunda olgan. Nazorat sifatida 15 ta amalda sog'lom shaxslar tekshirildi. Barcha bemorlar 2016-2018 yillarda Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitasiya ilmiy amaliy tibbiyot markazida davlat institutining interventional kardiologiya bo'limida davolangan.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 Произведения Президента Республики Узбекистан Ш.М. Мирзиёева.....	10
1.2 Ишемическая болезнь сердца актуальная проблема XXI века...	14
1.3 Показатели внутрисердечной гемодинамики и фильтрационной способности почек при ишемической болезни сердца.....	16
1.4 Развитие почечной дисфункции как осложнение хронической сердечной недостаточности.....	22
1.5 Роль эндотелия сосудов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.....	28
1.6 Современные аспекты лечения ишемической болезни сердца...	30
Выводы к главе I	37
ГЛАВА II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Общая характеристика больных.....	38
2.2. Методы исследования.....	41
2.2.1. Лабораторные методы исследования.....	41
2.2.1.1. Общий анализ мочи (ОАМ).....	41
2.2.1.2. Биохимический анализ крови (ОАМ).....	41
2.2.2. Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ).....	41
2.2.3. Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ).....	43
2.2.4. Исследование эндотелиальной дисфункции.....	44
2.2.5. Коронарография со стентированием.....	45
2.2.6. Статистические методы обработки.....	46
ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	47
3.1. Показатели коронарографии у обследованных пациентов, включенных в исследование.....	47

3.2. Исходные показатели внутрисердечной гемодинамики у обследованных пациентов.....	48
3.3. Исходные показатели эхографического исследования плечевой артерии у обследованных пациентов.....	50
3.4. Исходные показатели функционального состояния почек у обследованных пациентов.....	52
3.5. Показатели внутрисердечной гемодинамики у пациентов в динамике лечения на фоне терапии с L-аргинином.....	53
3.6. Показатели эндотелиальной функции у пациентов в динамике лечения на фоне терапии с L-аргинином.....	57
3.7. Показатели функционального состояния почек у пациентов в динамике лечения на фоне терапии с L-аргинином.....	59
Выводы к главе III.....	62
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	63
ВЫВОДЫ.....	68
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	69
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ.....	70
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	72

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

D	- диаметр сосуда правой плечевой артерии
DT	- времени замедления раннего диастолического наполнения
PA	- скорость потока периода позднего наполнения
PE	- скорость раннего наполнения
VD	- диастолическая скорость кровотока в ПА (м/с)
VLF	- очень низкочастотный диапазон: 0,04–0,003Гц (мс ²)
Vmean	- средняя скорость кровотока в ПА (м/с)
VS	- систолическая скорость кровотока в ПА (м/с)
τ	- напряжение сдвига на эндотелии
NYHA	- Нью-Йоркская ассоциация сердца
АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
АПФ	- ангиотензин превращающий фермент
БРА	- Блокатор рецепторов ангиотензина II
ВСС	- внезапная сердечная смерть
ДЭ	- дисфункция эндотелия
ЗСЛЖ	- задняя стенка левого желудочка
иАПФ	- ингибитор ангиотензин превращающего фермента
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ	- индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	- инфекция мочевыводящего тракта
КДО	- конечно-диастолический объем
КДР	- конечно-диастолический размер
КРС	- кардиоренальный синдром
КСО	- конечно-систолический объем
ЛЖ	- левый желудочек
ЛП	- левое предсердие
ЛПВП	- липопротеины высокой плотности

ЛПНП	-	липопротеины низкой плотности
МАУ	-	микроальбуминурия
ММЛЖ	-	масса миокарда левого желудочка
ОДСН	-	острая декомпенсация сердечной недостаточности
ОКС	-	острый коронарный синдром
ОПП	-	острое почечное повреждение
ОРЗ	-	острые респираторные заболевания
ОСН	-	Острая сердечная недостаточность
ОТС	-	относительная толщина стенок
ПА	-	плечевая артерия
ПА	-	плечевая артерия
ППА	-	правая плечевая артерия
ППТ	-	почечный плазмоток
РААС	-	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РГ	-	реактивная гиперемия
СД	-	сахарный диабет
СКФ	-	скорость клубочковой фильтрации
СН	-	сердечная недостаточность
ССЗ	-	сердечно-сосудистые заболевания
ССС	-	сердечно сосудистая система
ТЗСЛЖ	-	толщина задней стенки левого желудочка
УО	-	ударный объем
ФВ	-	фракция выброса
ФК	-	функциональный класс
ФР	-	фактор риска
ХБП	-	хроническая болезнь почек
ХС-ЛПНП	-	холестерин липопротеинов низкой плотности
ХСН	-	хроническая сердечная недостаточность
ЭД	-	эндотелиальная дисфункция

- ЭЗВД - эндотелийзависимая вазодилатация
- ЭФ - эндотелиальная функция
- ЭхоКГ - эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы: Прогрессирование атеросклероза коронарных артерий характеризуется резким нарушением сердечной функции, что приводит в итоге, к острой или хронической сердечной декомпенсации.

Визуализирующая идентификация поражения сердца и коронарных артерий, совершенствующаяся в последние годы, определяет дифференцированную тактику ведения больных ИБС, но требует дальнейшего, более детального изучения.

У больных ИБС отдаленные последствия реваскуляризации миокарда в основном оцениваются по состоянию сердечно-сосудистой системы. Значительно менее изучены связи исходов коронарных операций с функциональным состоянием почек.

У больных, перенесших инфаркт миокарда, дальнейший прогноз, возможности терапевтического воздействия и качество жизни во многом определяет развитие дисфункции левого желудочка, степень которой связана с обширностью рубцового поражения миокарда, а также ишемическими и пост ишемическими изменениями сократимости миокарда, тяжестью поражения коронарных артерий. В то же время почки занимают центральное место в регуляции обмена натрия и воды, а также синтезе ключевых медиаторов, регулирующих сосудистый тонус, поэтому они влияют на системную гемодинамику не меньше, чем сердце (Стаценко М.Е., Болотов Д.В 2012).

Кроме того, требуется дальнейшая оценка превентивной эффективности различных классов препаратов, в частности, антиоксидантов.

Цель исследования:

Оценить динамику изменений эхогеометрических, функциональных параметров сердца, показателей эндотелиальной функции и фильтрационной способности почек у больных ИБС при различных схемах терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить эхогеометрические и функциональные параметры сердца у больных ИБС при различных схемах терапии.
2. Оценить показатели эндотелиальной функции в динамике терапии L-аргинином у данных групп больных.
3. Изучить показатели функционального состояния почек и их возможную связь с сердечными параметрами в зависимости от тактики лечения.

Объект исследования:

Работа основана на анализе данных обследования 66 больных с ИБС. Со стабильной стенокардией напряжения функциональный класс (ФК) II и рСКФ по креатинину более 60мл/мин., из них 33 больных помимо стандартной базисной терапии получали L-аргинин 4,2 г/сут. В качестве контроля обследовано 15 практически здоровых лиц. Все больные проходили лечение в отделении интервенционной кардиологии ГУ «РСНПМЦТ и МР» в 2016-2018 годах.

Предмет исследования:

1. Коронарография со стентированием.
2. Эхокардиография.
3. Общий анализ мочи (альбуминурия в утренней порции мочи).
4. Концентрация креатинина, СКФ.
5. Эндотелиальная дисфункция (по методике D.S. Celermajer с помощью пробы с реактивной гиперемией).

Обследование проводилось исходно и через 3 мес.

Методы исследования:

В план обследования были включены лабораторные, инструментальные, статистические методы исследования.

Научная новизна:

У больных с ИБС, требующих проведения коронарного стентирования, наряду с изучением структурно-функциональных

параметров сердца, оценены показатели эндотелиальной функции при ИБС и рСКФ по креатинину более 60мл/мин. по методике D.S. Celermajer с помощью пробы с реактивной гиперемией. Изучена динамика функционального состояние почек при различных лечебных подходах в свете кардиоренальных взаимоотношений.

Практическая значимость:

Результаты работы внедрены и используются в практической деятельности врачей поликлиники г. Ташкента, в кардиологических отделениях ГУ «РСНПМЦТ и МР» РУз., а также на кафедре Факультетской терапии, ВПТ, проф. Заболеваний, госпитальной терапии и пропедевтики внутренних болезней ТашПМИ.

Опубликованность результатов исследования. По результатам исследования были оформлены научные публикации в виде 5 статей 3 тезисов.

Объем и структура магистерской диссертации. Магистерская диссертация изложена на 82 страницах компьютерного набора. Состоит из введения, обзора литературы, раздела «Материал и методы исследования», результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 88 источников, из них 32 русскоязычных и 66 зарубежных. Работа иллюстрирована 11 таблицами, 3 рисунками.

Глава I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Произведения Президента Республики Узбекистан Ш. М. Мирзиёева.

За годы независимости в стране были реализованы комплексные меры, направленные на построение правового демократического государства, сильного гражданского общества, развитие основанной на свободных рыночных отношениях и приоритете частной собственности экономики, создание условий для мирной и благополучной жизни народа, обретение Узбекистаном достойного места на международной арене. С учетом объективной оценки пройденного пути и накопленного опыта, анализа достигнутых успехов за годы независимости и исходя из требований современности, перед нами стояла задача – определить важнейшие приоритеты и четкие ориентиры дальнейшего углубления демократических реформ и ускоренного развития страны.

Для реализации данной задачи были проведены конструктивные беседы и обсуждения с широкими слоями населения, представителями общественности и предпринимательских кругов, руководителями и специалистами государственных органов, а также изучены действующее законодательство, информационно-аналитические материалы, доклады, рекомендации и обзоры национальных и международных организаций, проведен анализ опыта развитых зарубежных стран.

На основе сбора, глубокого изучения и обобщения поступивших предложений был разработан проект Указа Президента Республики Узбекистан «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», предусматривающий утверждение:

Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах (далее – Стратегия действий).

Государственной программы по реализации Стратегии действий в Год диалога с народом и интересов человека (далее – Государственная программа).

В основу Стратегии действий легли концептуальные вопросы общественно-политического, социально-экономического, культурно-гуманитарного развития страны, озвученные Президентом Республики Узбекистан Шавкатом Мирзиёевым в ходе предвыборной избирательной кампании, многочисленных встреч с общественностью, представителями деловых кругов, а также государственных органов [1].

Целью Стратегии действий являются коренное повышение эффективности проводимых реформ, создание условий для обеспечения всестороннего и ускоренного развития государства и общества, модернизация страны и либерализация всех сфер жизни [2].

В частности, определены 5 приоритетных направлений развития страны:

1. Совершенствование государственного и общественного строительства;
2. Обеспечение верховенства закона и дальнейшее реформирование судебно-правовой системы;
3. Развитие и либерализация экономики;
4. Развитие социальной сферы;
5. Обеспечение безопасности, межнационального согласия и религиозной толерантности, осуществление взвешенной, взаимовыгодной и конструктивной внешней политики.

Стратегию действий предусматривается реализовать в пять этапов, в рамках каждого из которых будет утверждаться отдельная ежегодная Государственная программа по ее реализации в соответствии с объявляемым наименованием года.

В рамках реализации первого направления Государственной программы – «Совершенствование государственного и общественного

строительства» предусматривается усиление роли Олий Мажлиса в системе государственной власти, коренное улучшение качества законотворческой деятельности, повышение роли политических партий в жизни государства [2].

Обеспечение эффективного диалога с народом явилось одной из важнейших и актуальных задач Государственной программы, в связи с чем предусматривается совершенствование общественного контроля, дальнейшее развитие негосударственных некоммерческих организаций, средств массовой информации, а также усиление роли махалли в жизни общества.

Второе направление Государственной программы предусматривает меры по обеспечению верховенства закона и подлинной независимости суда. Так, планируются создание Высшего судейского совета, призванного обеспечить самостоятельность судей при принятии решений, формирование профессионального судейского корпуса, реализация мер по защите прав и законных интересов судей [2].

Для реализации мер, указанных в третьем направлении – «Развитие и либерализация экономики», предусматриваются обеспечение стабильности национальной валюты и цен, поэтапное внедрение современных рыночных механизмов валютного регулирования, расширение доходной базы местных бюджетов, расширение внешнеэкономических связей, внедрение современных технологий для производства экспорто-ориентированной продукции и материалов, развитие транспортно-логистической инфраструктуры, повышение инвестиционной привлекательности для развития предпринимательства и иностранных инвесторов, улучшение налогового администрирования, внедрение современных принципов и механизмов регулирования банковской деятельности, развитие многопрофильных фермерских хозяйств, а также ускоренное развитие индустрии туризма.

Четвертое направление – «Развитие социальной сферы» предусматривает реализацию мер по повышению занятости населения, совершенствованию системы социальной защиты и охраны здоровья граждан, развитию и модернизации дорожно-транспортной, инженерно-коммуникационной и социальной инфраструктур, улучшению обеспечения населения электроэнергией, газом, качества социальной помощи уязвимым слоям населения, повышению статуса женщин в общественно-политической жизни, реформированию сферы здравоохранения, обеспечению доступности дошкольных образовательных учреждений, повышению качества и развитию общего среднего образования, среднего специального и высшего образования.

В частности, предусмотрено безусловное исполнение программ занятости населения путем создания 256,4 тысячи рабочих мест за счет реализации около 25 тысяч инвестиционных проектов по комплексному развитию территорий. В регионах с наиболее высоким уровнем безработицы намечается создать 46,8 тысячи новых рабочих мест, выделить кредиты 10 тысячам выпускников образовательных учреждений для начала предпринимательской деятельности. Включены меры по поддержке старшего поколения, совершенствованию порядка выдачи социальных пособий, реформированию сферы здравоохранения. Так, планируются реконструкция 78 районных медицинских объединений, 7 городских и 2 областных многопрофильных медицинских центров, обеспечение службы скорой медицинской помощи 1200 единицами специального автотранспорта.

В рамках пятого направления – «Обеспечение безопасности, межнационального согласия и религиозной толерантности, а также осуществление взвешенной, взаимовыгодной и конструктивной внешней политики» предусматриваются реализация мер по защите конституционного строя, суверенитета, территориальной целостности республики, совершенствование системы информационной, нормативно-

правовой базы в сфере кибер безопасности, организация и развитие системы оповещения населения о чрезвычайных ситуациях, смягчение последствий Аральской катастрофы, а также разработка Концепции приоритетных направлений политики в сфере международных отношений и Концепции государственной политики в религиозной сфере. Контроль за полным, своевременным и качественным выполнением мероприятий, включенных в Государственную программу, возложен на комиссии, образованные по каждому из пяти направлений Стратегии действий. На указанные комиссии возлагается не только осуществление исполнения вышеизложенных задач, но и непосредственная подготовка проектов, соответствующих ежегодных государственных программ по реализации Стратегии действий в 2018-2021 годах [1,2].

1.2. Ишемическая болезнь сердца актуальная проблема XXI века.

Для современного мирового сообщества, заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) являются ведущей составляющей в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности среди социально значимой группы населения экономически развитых стран, в том числе и в Узбекистане. По данным ВОЗ, в мире от сердечно-сосудистой патологии ежегодно умирает 17 млн. человек, из них от ИБС - более 7 млн. Ожидается, что к 2020 г. ИБС станет причиной летального исхода у более 11 млн. человек ежегодно [13,68].

Ишемическая болезнь сердца - один из основных факторов риска внезапной сердечной смерти (ВСС) и на ее долю приходится 2/3 случаев внезапной смерти при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). ИБС чаще болеют мужчины в возрасте 40-65 лет. Продолжительность жизни мужчин с типичной стенокардией на 8 лет меньше, чем у их сверстников, не имеющих болей в грудной клетке. Летальность среди мужчин 35 - 64 лет от ИБС составляет 56,6% от общего числа смертей при ССЗ, у женщин того же возраста - 40,4%. Таким образом, ИБС - самая распространенная

патология, на долю которой приходится до 50% всех случаев летальных исходов от сердечно-сосудистой патологии [73,79,81].

По результатам медико-статистических исследований, представленных ВОЗ, во всем мире пока не наблюдается тенденции к снижению смертности от ССЗ, в частности от ИБС, что определяет актуальность целенаправленного изучения патофизиологических аспектов и противостояния этой патологии.

В последние годы клиницисты активно стали изучать роль диастолической функции (ДФ) левого желудочка (ЛЖ) при ИБС. Изучению влияния систолической дисфункции ЛЖ в отношении прогноза ИБС посвящены многочисленные исследования [24,41,66], влияние диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ изучено значительно меньше [25,63,82]. Показано, что нарушения активного расслабления и пассивно-эластических свойств ЛЖ у пациентов с ИБС предшествуют появлению его систолической дисфункции и имеют существенное значение в возникновении сердечной недостаточности [65]. Накопленные на сегодня данные свидетельствуют о том, что диастолическое наполнение левого желудочка определяется многими факторами, среди которых наибольшее значение придают активному расслаблению миокарда ЛЖ в раннюю фазу диастолы, эластическим свойствам самого миокарда, в частности, степени его ригидности, давлению, которое создается в левом предсердии в момент его систолы, состоянию митрального клапана [36,46,47].

ИБС является одной из самых частых причин возникновения ДДЛЖ [13,47,69] вследствие нарушения раннего диастолического расслабления на фоне острой ишемии, повышения жесткости миокарда в месте постинфарктного рубца и формирования соединительной ткани на фоне хронической ишемии.

Кроме того, повышение жесткости гипертрофированного интактного миокарда у больных ИБС может быть связано с ишемией на фоне коронарной недостаточности вследствие стеноза артерии,

кровообращающей этот участок миокарда, и в результате относительной коронарной недостаточности, которая часто имеет место при гипертрофии [55].

Известно также, что ДД может возникать и без нарушения систолической функции ЛЖ [36,40,21]. Но нарушение ДФ даже в изолированном виде приводит к существенному ухудшению центральной гемодинамики и может способствовать, как было сказано выше возникновению или прогрессированию существовавшей ранее систолической дисфункции [20,39, 48]. Ряд исследований показали [36,81], что у больных ИБС, у которых имеется ДД, прогноз более неблагоприятный [37]. Известно, что доплер-эхокардиография является основным методом исследования ДФ сердца [13,20,27,28]. В связи с этим нужно уделить особое внимание доплеровскому спектру диастолического наполнения ЛЖ.

В заключении нужно отметить, что многие вопросы диагностики и особенно лечения ДФ при стабильной стенокардии остаются открытыми и дать однозначные ответы на эти вопросы на сегодняшний день довольно трудно.

1.3. Показатели внутрисердечной гемодинамики и фильтрационной способности почек при ишемической болезни сердца.

Актуальность темы обусловлена возрастающим вниманием к кардиоренальным взаимоотношениям ввиду профилактической направленности новейшего этапа медицины, высокой смертности (в настоящее время умирают более 1 млн человек, т.е. примерно 700 на 100 тыс. населения) и инвалидизации от ишемической болезни сердца (ИБС) трудоспособного населения, ассоциации потенциально модифицируемых факторов риска (ФР) прогрессирования болезней почек с частотой развития атеросклероза — ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4-10]. Так, в одном из крупных исследований ARIS (Atherosclerosis risk in Communities), включавшем лиц в возрасте 45—64 лет, наличие

хронической болезни почек (ХБП) ассоциировалось с увеличением распространенности ИБС (с 4,4 до 11%) [9].

В настоящее время рост распространенности ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) вызывает необходимость дальнейшего углубленного исследования патофизиологических и клинических особенностей возникновения и развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с точки зрения факторов риска, профилактических мер, терапевтических подходов, раннего вмешательства и т. д. [3].

Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является независимым фактором риска возникновения ССЗ, причиной ускоренного развития патологических изменений сердечнососудистой системы и рассматривается в качестве маркера неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых заболеваний [5]. По мере нарастания выраженности ХБП происходит прогрессирование гипертрофии левого желудочка сердца, развитие систолической и/или диастолической дисфункции, «ускорение» атеросклероза, кальцификация сосудистого русла [6]. Однако нарушения функции почек у больных ИБС нередко скрыты под маской основного заболевания и выявляются лишь на поздних стадиях ХБП.

Было показано, что распространенность ССЗ в популяции больных со сниженной функциональной способностью почек на 64% выше, чем у лиц с сохранной функцией. Выявлена независимая обратная связь между СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и увеличением риска смерти, сердечно-сосудистых осложнений и госпитализации [7]. Частота новых сердечно-сосудистых осложнений составляет 4,8 % у больных со 2-й стадией ХБП и возрастает почти вдвое при 3-4-й стадии [8]. Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов на диализе или у реципиентов почечного трансплантата в десятки раз выше, чем в общей популяции.

Роль патологии почек как самостоятельного фактора риска в развитии и прогрессировании атеросклероза стала интенсивно обсуждаться лишь в последние 10 лет, поэтому и термин «кардиоренальный, или нефрокардиальный, синдром» также появился лишь в последние годы. Установлено, что патология почек приводит к более быстрому прогрессированию атеросклеротических изменений сосудов, что нельзя объяснить только традиционными факторами риска, такими как артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, курение и др.

Поражения сердца и почек широко распространены в популяции и часто сосуществуют, повышая смертность, риск осложнений, сложность лечения и его стоимость. Более того, на сегодняшний день имеются веские основания обсуждать общность патогенеза, факторов прогрессирования ХБП и ССЗ, необходимость особых подходов к их комбинированному лечению.

Заболевания сердца и почек имеют общие традиционные факторы риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, дислипидемия и др.), а при их сочетании действуют и нетрадиционные почечные факторы (гипергидратация, анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, системное воспаление и гиперкоагуляция), которые также могут оказывать влияние на риск развития и патогенез ССЗ.

Патология почек несет в себе ряд дополнительных факторов риска ССЗ, которые можно объединить в несколько групп:

1. Факторы, связанные с повышенной проницаемостью почечных мембран (микроальбуминурия и протеинурия).
2. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.
3. Почечная артериальная гипертензия.
4. Почечная анемия, связанная со сниженным синтезом эритропоэтина.
5. Накопление токсических метаболитов и уремических токсинов вследствие их сниженного почечного клиренса.

По классификации, предложенной С. Ronco, существует пять типов кардиоренального синдрома (КРС); выделение каждого подтипа поможет стратифицировать риски, идентифицировать диагностические маркеры и определить подходы к превентивной и лечебной тактике [9].

Развитие КРС первого типа (КРС-1) характеризуется резким нарушением сердечной функции, что вызывает острое почечное повреждение (ОПП). Наиболее частыми причинами острой сердечной недостаточности (ОСН) являются острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) и/или острый коронарный синдром (ОКС). Почти 1/3 случаев ОДСН, развившейся *de novo*, происходит вследствие артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, ишемии миокарда, пневмонии [5,11]. В остальных 2/3 случаев причиной декомпенсации является некомплайентность к лечению [5,11].

Всегда следует идентифицировать причину ОСН (аритмия, инфаркт миокарда, гипертонический криз, тампонада сердца, расслоение аорты, легочная эмболия), чтобы определить тактику ее лечения. Ухудшение функции почек при ОСН, возникшее рано в процессе лечения, — предиктор неблагоприятного прогноза в отношении выживаемости и смертности больных. Все это диктует необходимость осуществления нефропротекции, в связи с чем лечение ОСН должно по крайней мере нейтрально влиять на функцию почек или, что предпочтительнее, улучшать ее [12].

Развитие ОПП при КРС-1 оказывает влияние на эффективность лечения ОСН. Во-первых, имеет место неадекватная почечная перфузия вследствие низкого сердечного выброса и/или значительного повышения венозного давления, что приводит к возникновению «застойной почки». Во-вторых, отмечается феномен рефрактерности к диуретической терапии (снижение эффективности диуретика, вторичная постдиуретическая задержка натрия) [13]. Увеличение дозы диуретиков или использование их комбинаций может стать дополнительным ятрогенным механизмом ОПП.

Петлевые диуретики можно титровать в зависимости от состояния функции почек, уровня систолического АД, анамнеза постоянного их использования. При терапии необходимо контролировать уровень креатинина и электролитов, диурез, поскольку гиповолемия через усиление нейрогуморальной активности способствует нарушению функции почек.

Острый КРС (КРС-3) характеризуется острым нарушением почечных функций, что приводит к острому коронарному повреждению и/или дисфункции (ОСН, аритмия). Гетерогенность причин его развития (лекарственная нефропатия, хирургическое вмешательство, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, рабдомиолиз и др.), различные методы определения ОПП, сложности с доказательством причинно-следственных связей затрудняют изучение этого феномена [14]. Самая частая клиническая проблема в большинстве случаев — задержка натрия и воды, и предотвращение данной ситуации сможет предупредить декомпенсацию сердечной деятельности. Кроме того, гиперкалиемия, уремия, медиаторы воспаления вызывают негативные последствия. ОПП, индуцированное рентгенконтрастными препаратами, остается ведущей причиной ятрогенного повреждения почек, ассоциируясь с неблагоприятным влиянием на прогноз и прогрессированием ХБП [15].

Хронический кардиоренальный синдром (КРС-2) — хроническое нарушение сердечной функции, приводящее к повреждению почек или их дисфункции. Почечная недостаточность широко распространена у больных сердечной недостаточностью и служит независимым неблагоприятным прогностическим фактором как развития диастолической и систолической дисфункции сердца, так и степени выраженности сердечной недостаточности [9,16].

Важную роль в профилактике хронического КРС-2 играет оптимальное управление балансом натрия и экстрацеллюлярной жидкости, что достигается при низкосолевой диете и адекватном использовании

диуретических препаратов [5,17]. Препаратами, доказано снижающими заболеваемость и смертность, потенциально замедляющими прогрессирование ХСН, являются ИАПФ, бета-блокаторы, БРА, антагонисты альдостерона [18]. Также используются комбинации нитратов и гидралазина, проводится сердечная ресинхронизация [5].

Изменение фармакокинетики при почечной недостаточности требует коррекции дозы некоторых препаратов (аллопуринол, дигоксин) или повышает риск побочных осложнений (антиагреганты, антикоагулянты). Так, прием аспирина и клопидогреля в связи со стентированием коронарных сосудов усиливал кровоточивость при катетеризации артериовенозной фистулы и вызывал гастроинтестинальные геморрагии у больных терминальной почечной недостаточностью [19], применение варфарина при фибрилляции предсердий у больных ХСН, находящихся на гемодиализе, повышало риск спонтанной кровоточивости на 2-10 % в год [20].

Таким образом, при лечении КРС-2 клиницистам иногда приходится выбирать между конкурирующими терапевтическими подходами, быть лимитированными в выборе препаратов. Необходимы дальнейшие исследования по уточнению факторов риска и улучшению выживаемости у больных КРС-2.

Хронический КРС (КРС-4) — состояние, при котором поражение почек влияет на снижение сердечной функции, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), увеличение риска ССЗ. По мере нарастания выраженности ХБП происходит прогрессирование ГЛЖ, развитие систолической и/или диастолической дисфункции, «ускорение» атеросклероза, кальцификация сосудистого русла [13]. Чрезвычайно высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, особенно в терминальной стадии, может быть связан с сочетанным воздействием как традиционных, так и почечных факторов риска [22]. Наряду с модификацией обычных факторов сердечно-сосудистого риска целью превентивной концепции для

снижения частоты КРС-4 становится торможение скорости прогрессирования ХБП [18].

Вторичный КРС (КРС 5-го типа) — состояние, при котором системная патология приводит к сочетанной сердечной и почечной дисфункции. Спектр состояний, которые одновременно приводят к острому/хроническому патологическому взаимодействию сердце-почка, чрезвычайно разнообразен: системные и инфекционные заболевания, опухоли, осложнения лекарственной терапии, амилоидоз, сахарный диабет и т.д. Точных данных об эпидемиологии данного варианта КРС нет. Механизмы его развития сложны и требуют уточнения. В связи с этим лечение на сегодняшний день заключается в воздействии на основную причину заболевания.

1.4. Развитие почечной дисфункции как осложнение хронической сердечной недостаточности.

Ряд исследователей отметили, что развитие прогрессирующей почечной дисфункции является частым осложнением ХСН [6,9,40-44]. По данным F. McAlister и соавт. [6], более чем в 50% случаев у больных с сердечной недостаточностью (СН) имеется нарушение функции почек. Но результатам радионуклидной реносцинтиграфии нарушения функциональной активности почек были выявлены у подавляющего большинства (73%) обследованных с недостаточностью кровообращения (НК). При этом ХЗГ1 в анамнезе имели лишь 13,5% обследованных [40].

В работе Ж. В. Весниной и соавт. [40] изучена взаимосвязь нарушений центральной гемодинамики и функциональной активности почек у больных с СН. С помощью пошагового регрессионного анализа установлена прямая корреляционная зависимость высокой степени достоверности нарушений фильтрации и эвакуации от уменьшения минутного объема сердца, сердечного индекса (ССИ) и коэффициента эффективности циркуляции, что позволяет рассматривать снижение сердечного выброса у больных с СН одним из ведущих факторов

патогенеза почечной дисфункции. Выявлена также сильная обратная связь между нарушением легочной циркуляции, с одной стороны, и снижением фильтрационной способности почек — с другой.

Следует отметить, что минутный объем ЛЖ оказался, согласно нашим результатам [40], более показательной величиной для оценки влияния сердечного выброса на скорость клубочковой фильтрации, чем СИ, который был использован рядом исследователей и не во всех случаях оказывался в корреляционной взаимосвязи с показателями функции почек [41,42]. Так, Т. Коси соавт. [41] обнаружили, что эффективный почечный плазмоток не был взаимосвязан с величиной СИ. В экспериментальном исследовании Р. Alricci соавт. [42] не выявлено корреляционной зависимости между почечным кровотоком и изменениями сердечного выброса. В то же время S. Ljungmani соавт. [43] показали, что почечная фракция сердечного выброса и почечный кровоток прямо зависят от величины СИ; при этом в группе больных с СИ менее 1,5 СКФ была наименьшей. Полученные нами результаты позволяют говорить о том, что детерминирующее влияние на развитие почечной дисфункции у больных с НК оказывают изменения сердечно-легочной гемодинамики [40], и согласуются с результатами, полученными Т. Коси соавт. [41]. Авторы изучили взаимосвязь параметров легочной циркуляции (давление заклинивания в капиллярах легких, среднее давление в легочной артерии, индекс резистентности легочных сосудов, давление в правом предсердии и фракция выброса (ФВ) правого желудочка) с уровнем эндотелина в плазме крови и показателями почечных функций у пациентов с III—IV ФК СН по NYHA. Указанные исследователи установили, что СКФ и почечный плазмоток (ППТ) у больных с СН значительно снижены по сравнению с нормой, а их величина имеет тенденцию к обратной корреляционной зависимости от уровня эндотелина. При этом не выявлено корреляции ППТ с СИ, индексом резистентности сосудов большого круга и АД, но обнаруживалась обратная связь ППТ с давлением заклинивания в

капиллярах легких, средним артериальным легочным давлением, давлением в правом предсердии и ФВ правого желудочка. Авторы приведенной статьи приходят к выводу о важной роли эндотелина в патогенезе почечной вазоконстрикции.

Е. В. Резник и соавт. [44] оценивали состояние почек у больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ и изучили взаимосвязь расстройства отдельных функций почек у этих больных с тяжестью клинической симптоматики. Обнаружено, что дисфункция почек у больных с ХСН проявлялась снижением СКФ, повышением экскреции альбумина с мочой, а также нарушением функции канальцевого аппарата, о чем свидетельствовали глюкозурия, гипер- фосфатурия, изменения показателей осморегулирующей функции почек. Степень корреляции тяжести клинического состояния обследованных с параметрами функциональной активности почек была такой же, как с показателями, отражающими функциональное состояние сердца.

Помимо нарушений сердечно-легочной гемодинамики, свой вклад в нарушение функции почек у пациентов с ССЗ вносят и такие факторы риска развития атеросклероза, как артериальная гипертензия и нарушения липидного обмена [45]. Показано, что повышение уровня сывороточного креатинина прямо коррелировало с соотношением липопротеинов низкой плотности и ЛПВП. У больных, имеющих коэффициент атерогенности более 4,4, нарушения функции почек наблюдались на 20% чаще, чем у больных с коэффициентом менее 3,2.

Полагают, что НК является причиной развития почечной дисфункции почек за счет уменьшения ренальной перфузии и повышения почечного сосудистого сопротивления [46]. Последнее является следствием повышения давления в системе нижней полой вены [47]. Бытует мнение, что на ранних стадиях СН снижение почечного кровотока не влияет на скорость клубочковой фильтрации или затрагивает ее в незначительной степени [46], поскольку при этом происходит

компенсаторное повышение фракции фильтрации [43]. Бессимптомное (субклиническое) снижение почечной функции вряд ли имеет прямую причину. Известно, что функция почек коррелирует с рядом кардиоваскулярных факторов риска, которые могут вносить свой вклад в патогенез внутрпочечных патологических процессов [3].

У больных с более тяжелой степенью СН СКФ становится более зависимой от афферентного артериолярного кровотока вследствие нейрогормональной активации и гемодинамических сдвигов [24,43,48,49], поэтому на более тяжелых стадиях СН и почечный плазмоток, и СКФ, как правило, снижены [50]. Это негативный результат прогрессирующего снижения сердечного выброса и перфузионного почечного давления. Почечной вазоконстрикции способствует и нейрогормональная активация. Недавние исследования показали, что отрицательные изменения СКФ сильнее коррелируют с нейрогормональной активацией, чем с ФВ ЛЖ [24].

В то же время было показано, что функциональный почечный резерв может снижаться даже в случаях клинически бессимптомной дисфункции ЛЖ [50]. Так, у больных с НК I ФК по NYHA отсутствовала вазодилатация сосудов почек в ответ на инфузию аминокислоты, т. е. был снижен почечный гемодинамический (функциональный) резерв. Ключевым фактором развития этого патологического состояния, по мнению авторов, является ангиотензин II, поскольку ингибиторы АПФ, в частности эналаприл и лосартан, нормализовали почечный функциональный резерв. Ангиотензин II вовлекается в процесс регуляции клубочковой гемодинамики и реабсорбции в проксимальных канальцах [51], поэтому прогрессирование гломерулосклероза и развития ХПН происходит, когда его уровни постоянно повышены. Ингибиторы АПФ не только снижают образование ангиотензина II, но также повышают уровень NO через кининовую систему [51]. Таким образом, нарушение внутрпочечного баланса между ангиотензином II и NO вносит свой вклад в нарушение внутрпочечного обмена натрия (водно-солевого баланса).

Патогенез кардиоренального синдрома

Задержка натрия и воды является компенсаторным механизмом, направленным на поддержание нормального уровня кровотока. Способность почек сохранять баланс натрия в ответ на его повышенное обратное поглощение повреждается уже на ранних стадиях СН [52]. Уменьшение перфузионного давления и поступления натрия в дистальные участки петли Генле сопровождается увеличением образования ренина клетками юкста-гломерулярного аппарата с локальным и системным увеличением продукции ангиотензина I. Последнее через сужение выносящей артериолы почечного клубочка в итоге приводит к «закреплению» повышенного внутри-клубочкового давления, что, как известно, представляет собой универсальный механизм прогрессирования дисфункции почек при СН [46].

Артериальная недостаточность — главный фактор в комплексе механизмов, которые приводят к задержке натрия и воды в почках при СН [53]. Уменьшение «наполненности артериальной циркуляции» может ошибочно интерпретироваться как следствие уменьшения объема циркулирующей крови. Почки парадоксально начинают задерживать натрий, несмотря на повышение объема жидкости в межклеточном пространстве, в попытке восстановить артериальное кровенаполнение. Параллельно активируется нейрогормональная система (ренин-ангиотензин-альдостероновая система — РААС, или симпатическая часть периферической нервной системы), высвобождается вазопрессин, увеличивается продукция эндотелина [53]. Активация РААС также вызывает повышение концентрации натрий-уретических пептидов (предсердного и мозгового), а также многофункционального провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли α [54].

РААС активируется уже на ранних стадиях ХСН. Степень повышения уровня ренина плазмы обуславливает прогностический индекс у таких пациентов. На ранних стадиях СН повышение уровня ренина и

альдостерона может быть незначительным или его может не быть вовсе, однако нормальные уровни этих гормонов у таких больных не соответствуют объему циркулирующей крови и межклеточной жидкости [55].

Интересным является тот факт, что даже у больных с умеренной дисфункцией ЛЖ, у которых сердечный выброс снижен не более чем на 20% от исходного уровня, перфузия почек была заметно нарушена (на 50% и более) [43]. Также было отмечено уменьшение почечного функционального резерва при сохраненной ФВ [52]. Эти данные отражают наличие значительной почечной вазоконстрикции даже на начальных стадиях ХСН. В дальнейшем она способствует компенсаторной задержке натрия и воды для восстановления артериального кровенаполнения — сохранения его на нормальных значениях [54].

В свою очередь большое число метаболических нарушений, связанное с нарушениями функции почек, индуцирует поражение миокарда и его дисфункцию. Ангиотензин II, центральный продукт РААС, может играть ключевую роль в патофизиологии и прогрессировании ССЗ и болезней почек [3].

Вместе с тем NO, наиболее мощный эндотелиальный вазорелаксант, играет важную патофизиологическую роль при ССЗ, и у больных с ХСН его продукция нарушается в ответ на различную стимуляцию, включая нагрузку [56]. Таким образом, эндотелиальная дисфункция связана с прогрессированием ХСН. Помимо кардиоваскулярных эффектов, NO является физиологическим антагонистом ангиотензина II в клубочковых и проксимальных канальцах почек и ингибирует рост мезангиальных и гладкомышечных клеток. NO «защищает» кровеносные сосуды от эндогенных повреждений с помощью молекулярных механизмов, предотвращающих адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к стенке сосуда и ингибирующих пролиферацию гладкомышечных клеток [57].

Эндотелий вследствие своего «стратегического» анатомического

расположения между циркулирующей кровью и сосудистой стенкой играет важную роль в регуляции функций и структуры сосудов. За последние 10 лет с помощью клинических и экспериментальных данных было доказано, что эндотелий — активно функционирующая ткань, которая включена в процессы регуляции и поддержания гомеостаза в норме и при патологических процессах в организме. Это участие обусловлено тем, что эндотелий синтезирует ряд соединений, выполняющих вазомоторные функции. В конечном счете, сосудистый тонус зависит от баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами, продуцируемыми эндотелием. Вазоконстрикторные факторы эндотелия — это тромбоксан А₂, простагландин Н, эндотелины и ангиотензин II; вазодилататоры включают в себя NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простациклин I₂, натрийуретический пептид С и адреномедулин.

В заключение следует отметить, что понимание тонких механизмов взаимосвязи между факторами риска развития ССЗ и нарушением функции почек может явиться ключом к поиску эффективных способов профилактики и лечения как ССЗ, так и болезней почек.

1.5. Роль эндотелия сосудов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Нарушение функции эндотелия (ЭФ) занимает ключевое место в развитии многих ССЗ, прежде всего в патогенезе атеросклероза и его осложнений [71]. Дисфункция эндотелия (ДФЭ) является ключевым моментом, инициирующим атерогенез и способствующим прогрессии атеросклероза [9]. Впервые о самостоятельной роли сосудистого эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было заявлено в статье Furchgott и Zawadzki, опубликованной в журнале "Nature" в 1980 г. [85]. Авторы обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов.

По мнению авторов эндотелиальные клетки являются сердечно-сосудистым эндокринным органом, осуществляющим связь между кровью и тканями [76]. Обнаружилось, что большинство веществ, влияющих на тонус сосудов, на самом деле вызывает выделение NO из эндотелия, который в свою очередь и расслабляет гладкую мускулатуру.

Среди избытка биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, важнейшим является оксид азота - NO. Нормально функционирующий эндотелий отличается непрерывной базальной выработкой NO с помощью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) из L-аргинина.

Доказано, что NO уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию [11,30], тормозит трансэндотелиальную миграцию моноцитов [33,75], поддерживает нормальную проницаемость эндотелия для липопротеидов и моноцитов [12], ингибирует окисление ЛПНП в субэндотелии [23], а также синтез ими коллагена [17,62].

Нарушенная NO - зависимая вазодилатация и парадоксальная вазоконстрикция эпикардиальных сосудов приобретает особое клиническое значение для развития ишемии миокарда в условиях умственного и физического стресса, или холодовой нагрузки [32]. Учитывая, что перфузия миокарда регулируется резистивными коронарными артериями [75], тонус которых зависит от вазодилаторной способности коронарного эндотелия [57], даже при отсутствии атеросклеротических бляшек, дефицит NO в коронарном эндотелии способен привести к миокардиальной ишемии [34].

Дисфункция эндотелия - это дисбаланс между продукцией вазодилатирующих (NO, простагландин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора) и вазоконстриктивных (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан А₂, ингибитор тканевого активатора плазминогена) факторов [15,53,72]. Основные из них - это гиперхолестеринемия [53,54], артериальная гипертензия [10,16,70], сахарный диабет [7,67], курение

[18,60], гипергомоцистеинемия [20] которые сопровождаются нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации как в коронарном, так и в периферическом кровотоке. Рано или поздно, факторы сердечно-сосудистого риска нарушают баланс между важнейшими функциями эндотелия, что приводит к ДЭ.

Таким образом, эндотелиальная функция играет важную роль при ИБС, сформулирована концепция эндотелиальной дисфункции, как ключевого звена атерогенеза. Созданы и внедряются в клиническую практику, методы изучения функции эндотелия. Все же нерешенных вопросов очень много, из которых на первом плане стоит медикаментозная коррекция эндотелиальной дисфункции у больных ИБС.

1.6. Современные аспекты лечения ишемической болезни сердца.

Изменение фармакокинетики при почечной недостаточности требует коррекции дозы некоторых препаратов (аллопуринол, дигоксин) или повышает риск побочных осложнений (антиагреганты, антикоагулянты). Так, прием аспирина и клопидогреля в связи со стентированием коронарных сосудов усиливал кровоточивость при катетеризации артериовенозной фистулы и вызывал гастроинтестинальные геморрагии у больных терминальной почечной недостаточностью [19], применение варфарина при фибрилляции предсердий у больных ХСН, находящихся на гемодиализе, повышало риск спонтанной кровоточивости на 2-10 % в год [20].

По данным многих исследований поражение почек влияет на снижение сердечной функции, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), увеличение риска ССЗ. По мере нарастания выраженности ХБП происходит прогрессирование ГЛЖ, развитие систолической и/или диастолической дисфункции, «ускорение» атеросклероза, кальцификация сосудистого русла [21,13]. Чрезвычайно высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, особенно в терминальной стадии, может быть связан с сочетанным воздействием как традиционных, так и почечных

факторов риска [22]. Наряду с модификацией обычных факторов сердечно-сосудистого риска целью превентивной концепции становится торможение скорости прогрессирования ХБП [18].

Так же встречается системная патология, приводящая к сочетанной сердечной и почечной дисфункции. Спектр состояний, которые одновременно приводят к острому/хроническому патологическому взаимодействию сердце-почки, чрезвычайно разнообразен: системные и инфекционные заболевания, опухоли, осложнения лекарственной терапии, амилоидоз, сахарный диабет и т.д. В связи с этим лечение на сегодняшний день заключается в воздействии на основную причину заболевания [23].

Выбор мочегонного при почечной недостаточности зависит от выраженности отеков, возраста пациента и его общего состояния. Если говорить о петлевых диуретиках, рекомендованных в настоящее время для терапии отечного синдрома, то из них на отечественном рынке сегодня присутствуют фуросемид и торасемид. Общим свойством фуросемида и торасемида является их способность к мощной стимуляции натрийуреза путем торможения реабсорбции ионов Na^+ в восходящем участке петли Генле. Однако при сходстве названий мы имеем дело с совершенно разными молекулами, соответственно, фармакокинетические и фармакодинамические свойства этих препаратов имеют существенные различия.

Биодоступность торасемида в разных исследованиях составляла 79-91% и была выше, чем у фуросемида (в среднем 80 и 53% соответственно). Более вариабельная биодоступность фуросемида, в отличие от торасемида, обуславливается тем, что абсорбция фуросемида зависит от приема пищи. Период полувыведения торасемида при приеме внутрь (3-5 ч) больше, чем фуросемида (1,5-3,0 ч), что определяет различия в продолжительности их диуретического эффекта – до 6 и более 12 ч соответственно. Кроме того, диуретический эффект торасемида более сильный, что доказано тем, что для достижения одинакового натрийуретического и мочегонного эффекта

требуется меньшая доза торасемида, чем фуросемида – 10 и 40 мг; 20 и 60-80 мг; 200 и 500 мг соответственно [24,25].

Снижение протеинурии признается терапевтической целью на основании данных рандомизированных клинических исследований, сообщающих о связи изменений экскреции альбумина с мочой с риском почечных и сердечно-сосудистых осложнений [26,27]. Однако в настоящее время мы не располагаем данными исследований, сравнивающих режимы более или менее агрессивного снижения протеинурии в отношении почечных или сердечно-сосудистых исходов. Убедительно показано, что блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы более эффективны в снижении альбуминурии по сравнению с плацебо или другими антигипертензивными препаратами у больных с диабетической и недиабетической нефропатией, ССЗ, а также эффективны в предотвращении микроальбуминурии (МАУ) [28,29].

Пациенты с ХБП (определяемой по рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²) относятся к категории очень высокого риска развития смертельных сердечно-сосудистых осложнений, что предполагает соответствующую тактику достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) для данной категории риска [30,31]. Однако представляется, что разделение больных ХБП на категории высокого (СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) и очень высокого (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) риска в большей степени отражает современные представления о различном прогнозе больных в зависимости от уровня СКФ [32]. Современные международные рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике предлагают в качестве целевых уровни ХС-ЛПНП $<2,5$ ммоль/л для больных ХБП с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² и $<1,8$ ммоль/л для больных ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² [33].

Достижение целевого уровня ХС-ЛПНП у большинства пациентов очень высокого риска возможно при использовании двух стратегий лечения: высоких доз статинов или применения комбинированной

гиполипидемической терапии (статины + эзетимиб). Сниженная СКФ рассматривается как фактор риска развития миопатии, кроме того, при назначении медикаментозной терапии необходимо учитывать путь элиминации препарата и необходимость коррекции дозы статина в зависимости от пути выведения. Эти факторы свидетельствуют о настороженности в отношении высоких доз статинов у пациентов с нарушением функции почек и обосновывают применение комбинированной терапии с использованием низкой дозы статина и эзетимиба в лечении пациентов с ХБП [34].

Метаанализы рандомизированных исследований, проведенных среди больных без ХБП, свидетельствуют, что терапия статинами снижает риск крупных коронарных осложнений (инфаркта миокарда или коронарной смерти), ишемических инсультов и коронарной реваскуляризации примерно на 20 % при снижении уровня ХС-ЛПНП на каждый 1 ммоль/л². У пациентов с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² влияние статинов на частоту сердечно-сосудистых осложнений, вероятно, не зависит от почечной функции. Однако при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² увеличивается риск неатеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений – нарушений ритма сердца и сердечной недостаточности [35].

По данным некоторых исследований анемию выявляют у подавляющего большинства больных ХБП [36]. Не менее чем у 80% пациентов, у которых клиренс креатинина не превышал 25 мл/мин, зарегистрировано стойкое снижение уровня гемоглобина. Анемию нередко обнаруживают и при меньших значениях сывороточного креатинина: среди больных с умеренной гипер-креатининемией (2,1-3,0 мг/дл) ее частота составляла 50% [21]. Развитие анемии при ХБП определяется несколькими составляющими. При «большой» протеинурии иногда регистрируют значительные потери эритропоэтина, трансферрина и ионизированного железа в составе пула белков, экскретируемых с мочой [22]. По мере прогрессирования почечной недостаточности структуры,

продуцирующие эритропоэтин, постепенно замещаются фиброзной тканью, что сопровождается утратой ими гормонпродуцирующих свойств [23,24].

Ведущую роль в развитии анемии при ИБС играет гипоперфузия почечной ткани, связанная со снижением сердечного выброса. Нарастающая ишемия эндотелиоцитов перитубулярных капилляров и фибробластов, локализующихся в тубулоинтерстиции, обуславливает снижение продукции ими эритропоэтина [25,26]. Дополнительным фактором, способствующим формированию анемии при ИБС, является гиперпродукция фактора некроза опухоли альфа (ФНО-а), оказывающего депрессорное действие на продукцию эритропоэтина, костномозговой эритропоэз и высвобождение железа из клеток ретикулоэндотелиальной системы [27]. Анемия может быть значительно усугублена длительным приемом аспирина, других нестероидных противовоспалительных препаратов, особенно в больших дозах, поскольку при этом существенно возрастает вероятность желудочно-кишечных кровотечений, в т.ч. субклинических, длительное время остающихся нераспознанными.

Анемия в значительной степени определяет высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего нарушений сократимости миокарда, при ХБП. Установлена прямая корреляция между выраженностью анемии и увеличением массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) [28]. Считают, что роль анемии как фактора риска гипертрофии ЛЖ сопоставима с артериальной гипертензией и сахарным диабетом [29,37].

Таким образом, анемия всегда ухудшает прогноз у пациентов с патологией почек и/или ССЗ. Эта закономерность представляется тем более важной, что названные состояния часто сочетаются.

Результаты исследований последних лет позволяют наряду с артериальной гипертензией и протеинурией рассматривать анемию среди так называемых неиммунных механизмов прогрессирования почечной недостаточности при ХБП. Повреждение структур почечной ткани при

анемии связывают с хронической гипоксией, первоочередной мишенью которой считают структуры почечного тубулоинтерстиция [30].

Ранняя коррекция анемии до появления симптомов сердечного заболевания приводит к уменьшению количества сердечно-сосудистых осложнений, регрессу ГЛЖ и улучшению его функции [35]. Что касается высокого уровня целевого гемоглобина (13-14 г/дл), не выявлено преимуществ его влияния на структуру и функцию сердца. Отметив как более высокий риск кардиоваскулярных осложнений, так и большую стоимость лечения, рекомендовали придерживаться уровня гемоглобина в пределах 11-12 г/дл.

Обзор литературных данных указывает на то, что лечение анемии у больных с ХБП препаратами эритропоэтина в додиализном периоде оказывает положительное влияние на диаметр, структуру и функцию ЛЖ. Однако вопрос о целевом уровне гемоглобина у додиализных больных остается открытым, несмотря на то, что полная компенсация анемии не снижает риск кардиоваскулярных осложнений [36,37].

Возможным механизмом благоприятного влияния терапии эритропоэтином на систолическую функцию миокарда помимо антианемического эффекта является мобилизация эндотелиальных клеток-предшественников из костного мозга, что способствует активации сосудистой и миокардиальной регенерации [38]. Между тем известно, что активность эндотелиальных клеток-предшественников снижена как при ИБС, так и при ХБП [39].

Анализ проведенных исследований применения эритропоэтина в терапии как сердечной, так и почечной недостаточности показывает, что лечение, направленное на восстановление сниженного гемоглобина до определенного уровня, является рациональным подходом и поддерживается клиническими протоколами и рекомендациями. Доказанные недавно антиапоптотические и ангиогенные эффекты эритропоэтина открывают новые возможности его клинического

применения. Ограничение зоны некроза и улучшение систолической функции при остром коронарном синдроме могут стать одним из возможных новых направлений его применения с учетом вышеуказанных эффектов эритропоэтина.

Таким образом, важнейшим положением, определяющим тактику ведения больных с ССЗ и ХБП, является признание ХБП независимым фактором риска развития ССЗ и эквивалентом ИБС по риску осложнений. Пациентов с ХБП относят к группе высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска. Соответственно, пациенты с ХБП должны получать лечение по поводу кардиальной патологии в полном объеме в соответствии с национальными и международными рекомендациями, если нет противопоказаний.

В клинической практике необходимо выделение в диагнозе больных с сердечно-сосудистой патологией функционального состояния почек с расчетом СКФ и альбуминурии, что будет способствовать внесению корректив в проводимое лечение и улучшению прогноза.

Выводы к I главе

Ишемическая болезнь сердца - один из основных факторов риска ВСС и на ее долю приходится 2/3 случаев внезапной смерти при ССЗ. ИБС чаще болеют мужчины в возрасте 40-65 лет. Продолжительность жизни мужчин с типичной стенокардией на 8 лет меньше, чем у их сверстников, не имеющих болей в грудной клетке. Летальность среди мужчин 35 - 64 лет от ИБС составляет 56,6% от общего числа смертей при ССЗ, у женщин того же возраста - 40,4%. Таким образом, ИБС - самая распространенная патология, на долю которой приходится до 50% всех случаев летальных исходов от сердечно-сосудистой патологии [73,79,81]. Поражения сердца и почек повышают смертность, риск осложнений, сложность лечения и его стоимость, имеются веские основания обсуждать общность патогенеза, факторов прогрессирования ХБП и ССЗ, необходимость особых подходов к их комбинированному лечению.

По мнению авторов эндотелиальные клетки осуществляют связь между кровью и тканями [76]. Среди избытка биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, важнейшим является оксид азота - NO. Нормально функционирующий эндотелий отличает непрерывная базальная выработка NO с помощью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) из L-аргинина.

В клинической практике необходимо выделение в диагнозе больных с сердечно-сосудистой патологией функционального состояния почек с расчетом СКФ и альбуминурии, что будет способствовать внесению корректив в проводимое лечение и улучшению прогноза.

Таким образом, проведенный анализ литературных данных по изучаемой проблеме показывает, что понимание тонких механизмов взаимосвязи между факторами риска развития ССЗ и нарушением функции почек может явиться ключом к разработке эффективных способов диагностики и лечения как ССЗ, так и болезней почек.

Глава II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных.

Выборка пациентов проводилась в соответствии с целью и задачами, поставленными в исследовании на протяжении трех лет с 2016 по 2018 гг. Были обследованы 66 пациентов с ИБС со стабильной стенокардией напряжения ФК II и рСКФ по креатинину более 60мл/мин., которые находились на стационарном лечении и наблюдались врачами кардиологами включая исследователя. Возраст всех пациентов находился в пределах от 36 до 78 лет, средней возраст $60,38 \pm 9,09$ лет. Среди них 50 (75,76%) мужчин, и 16 (24,24%) женщин. Диагноз ИБС устанавливался согласно классификации принятой экспертами ВОЗ в 1979 г. с изменениями IV съезда кардиологов Узбекистана в 2000 г. Функциональный класс оценивался в соответствии классификации, предложенной Канадской ассоциацией кардиологов (1971г.). Обследование проводилось исходно и через 3 мес.

Рис 2.1. Дизайн исследования.



Критерии исключения: тяжелые сопутствующие заболевания, с дыхательной, почечной и печеночной недостаточностью, со злокачественными новообразованиями, сахарный диабет (СД) 1-го типа и 2

типа, заболевания эндокринной патологии, ревматические болезни суставов, системные заболевания соединительной ткани, болезни системы крови, пациентов, перенесших ранее АКШ, с аритмиями, гломерулонефритами, воспалительные заболевания (обострение ИМТ, пиелонефрита, ОРЗ).

Изучение объекта исследования проводилось на базе ГУ «РСНПМЦТ и МР» г.Ташкент в отделении интервенционной кардиологии, во время стационарного лечения, осуществляемого исследователем. Всем пациентам было предложено принять участие в данном исследовании. Пациенты были распределены на следующие группы:

1 группа – 33 пациентов (средний возраст $59,9 \pm 8,6$ лет) с ИБС со стабильной стенокардией напряжения ФК II и рСКФ по креатинину более 60мл/мин., которые получали L-аргинин 4,2 г/сут.

2 группа – 33 пациентов (средний возраст $60,33 \pm 9,61$ лет) с ИБС со стабильной стенокардией напряжения ФК II и рСКФ по креатинину более 60мл/мин., которые не получали L-аргинин. (n=33).

В качестве контроля обследовано 15 практически здоровых лиц (средний возраст $38,10 \pm 2,25$), сопоставимые по полу и возрасту с основными группами обследованных больных. Все пациенты получали комплексную базисную терапию. Всем пациентам было произведено коронарное стентирование по показаниям.

Клиническая характеристика обследованных больных представлена на таблице 2.1. Как видно из представленных данных, средний возраст обследованных в 1-й группе составил $59,9 \pm 8,6$ лет, во 2-й группе $60,33 \pm 9,61$ лет. Количество обследованных мужчин в 1-й группе 26 лиц (78,79%), женщин 7 лиц (21,21%). Во 2-й группе обследованных мужчин 24 лиц (72,73%), женщин 9 лиц (27,7%).

Из обследованных пациентов в 1-й группе нормальная масса тела наблюдалась у 22 (66,67%) пациентов, избыточная масса тела у 8 (24,24%) пациентов, ожирение у 3 (9,09%) пациентов. Во 2-й группе нормальная

масса тела наблюдалась у 21 (63,64%) пациентов, избыточная масса тела у 10 (30,3%) пациентов, ожирение у 2 (6,06%) обследованных пациентов.

Артериальная гипертензия (АГ) в 1-й группе наблюдалась у 12 (81%) обследованных пациентов. Из них у 5 (15,1%) лиц АГ 1 ст., у 6 (18,18%) лиц АГ 2 ст. и у 1 (3,03%) пациента АГ 3 ст. АГ во 2-й группе имелась у 13 (39,39%) обследованных пациентов. Из них у 8 (24,24%) пациентов АГ 1 ст., у 4 (12,12%) пациентов АГ 2 ст. и у 1 (3,03%) пациента АГ 3 ст. Инфаркт миокарда в анамнезе был зарегистрирован у 16 (48,48%) обследованных 1-й группы, во 2-й группе у 15 (45,45%) обследованных пациентов.

Таблица 2.1.

Клиническая характеристика пациентов по группам, включенных в исследование.

Показатели	1-группа (n=33)	2- группа (n=33)
Возраст, лет	59,9±8,6	60,33±9,61
Мужчины	26 (78,79%)	24 (72,73%)
Женщины	7 (21,21%)	9 (27,7%)
Артериальная гипертензия,	12 (36,36%)	13 (39,39%)
АГ 1 ст.	5 (15,1%)	8 (24,24%)
АГ 2 ст.	6 (18,18%)	4 (12,12%)
АГ 3 ст.	1 (3,03%)	1 (3,03%)
Индекс массы тела, кг/м²	24,93±4,48	24,47±3,98
Нормальная масса тела (18,5—24,9)	22 (66,67%)	21 (63,64%)
Избыток массы тела (25,0—29,9)	8 (24,24%)	10 (30,3%)
Ожирение I степени (30,0—34,9)	2 (6,06%)	1 (3,03%)
Ожирение II степени (35,0-39,9)	0	1 (3,03%)
Ожирение III степени >40 n (%)	1 (3,03%)	0
Стенокардия напряжения ФК II	33 (100%)	33 (100%)

ХСН по NYHA II ФК	9 (27,27%)	9 (27,27%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	16 (48,48%)	15 (45,45%)

Примечание. Данные представлены в виде среднего \pm стандартного отклонение или n (%). ФК - функциональный класс, ХСН - Хроническая сердечная недостаточность, NYHA - Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Пациенты, находясь на стационарном лечении, получали патогенетическую и симптоматическую терапию ИБС, с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания и сопутствующей патологии. Все включенные в исследование получали двойную антиагрегантную терапию, β 1блокаторы принимали 81,82% больных, ингибиторы АПФ – 89,39% пациентов и статины – 93,94% больных.

2.2. Методы исследования.

2.2.1. Лабораторные методы исследования.

2.2.1.1. Общий анализ мочи (ОАМ).

Общий анализ мочи - определение альбуминурии в утренней порции мочи. Исследование выполнялось на высокотехнологическом анализаторе Combilyzer (Human GmbH, Германия 2010 года).. В анализаторе Combilyzer VA используются тест-полоски Combina 11S+ для определения 13 параметров анализа мочи. Исследование выполнялось в утренней порции мочи.

2.2.1.2. Биохимический анализ крови (ОАК).

Биохимический анализ крови (определение сывороточного креатинина) - проводилось - на автоматическом биохимическом анализаторе MINDRAY BS-200 производства компании «ГИАРА-МЕДИКАЛ» Китай, 2012 года.

2.2.2. Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Функциональное состояние почек оценивали по скорости клубочковой фильтрации, которую рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ от 2011 года (таблица 2.2.2.).

Таблица 2.2.2.

Формула СКД-ЕРІ, 2009г, модификация 2011г.

Раса	Пол	Креатинин сыворотки, мг/100 мл	Формула
Чернокожие	Женский	$\leq 0,7$	$167 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Кр}/0,7) - 0,328$
Чернокожие	Женский	$> 0,7$	$167 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Кр}/0,7) - 1,21$
Чернокожие	Мужской	$\leq 0,9$	$164 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Кр}/0,9) - 0,412$
Чернокожие	Мужской	$> 0,9$	$164 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Кр}/0,9) - 1,21$
Азиаты	Женский	$\leq 0,7$	$151 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Кр}/0,7) - 0,328$
Азиаты	Женский	$> 0,7$	$151 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Кр}/0,7) - 1,21$
Азиаты	Мужской	$\leq 0,9$	$149 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Кр}/0,9) - 0,412$
Азиаты	Мужской	$> 0,9$	$149 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Кр}/0,9) - 1,21$
Испаноамериканцы и индейцы	Женский	$\leq 0,7$	$145 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Кр}/0,7) - 0,328$
Испаноамериканцы и индейцы	Женский	$> 0,7$	$145 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Кр}/0,7) - 1,21$
Испаноамериканцы и индейцы	Мужской	$\leq 0,9$	$143 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Кр}/0,9) - 0,412$
Испаноамериканцы и индейцы	Мужской	$> 0,9$	$143 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Кр}/0,9) - 1,21$
Белые и остальные	Женский	$\leq 0,7$	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Кр}/0,7) - 0,328$
Белые и остальные	Женский	$> 0,7$	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Кр}/0,7) - 1,21$
Белые и остальные	Мужской	$\leq 0,9$	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Кр}/0,9) - 0,412$
Белые и остальные	Мужской	$> 0,9$	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{Кр}/0,9) - 1,21$

2.2.3. Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ).

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппаратуре ACCUVIX XG, обладающей высокой конкурентоспособностью, дающая пользователю передовые технологии изображения высокого качества. Имеет уникальные особенности 3D/4D изображения, такие как HDVI. Значительно повышает контраст и разрешение изображений, для лучшей дифференциации тканей в объеме получаемых данных. Обладает преимуществом при обнаружении тонких повреждений. Расширенное MPR изображение (областей с жидким содержимым – почки, мочевого пузыря, сосуды). Производитель Samsung Medison, Южная Корея 2011 год.

Эхокардиография производилась трансторакальным методом в положении лежа и на левом боку в М - и В - режимах в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии (ASE). Все пациенты исследовались в положении лежа на левом боку из стандартных позиций: парастернальной по длинной оси; парастернальной по короткой оси и верхушечной. При этом оценивали: конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП), размер левого предсердия (ЛП) [88]. Величину среднего гемодинамического АД (АДср.) вычисляли по формуле Хикема. Вычисляли показатели - конечные систолический и диастолический объемы (КСО и КДО), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, ударный объем (УО) - как разность КДО и КСО. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux R.V. [88];
$$ММЛЖ = 1,04 \cdot [(КДР_{ЛЖ} + ТМЖП + ЗСЛЖ)^3 - КДР_{ЛЖ}^3] - 13,6, \quad \text{г}$$

Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) - как отношение ММЛЖ к площади тела; за критерий гипертрофии ЛЖ принималась величина $ИММЛЖ \geq 134$ у мужчин и ≥ 110 г/м² - у женщин.

$$ИММЛЖ = \frac{ММЛЖ}{S_{\text{тела}}}, \quad \text{г/см}^2$$

где S_{тела} - площадь поверхности тела

$$\text{Стела} = M^{0,425} \cdot P^{0,725} \cdot 0,007284, \quad \text{г/см}^2$$

Высчитывали относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС).

$$\text{ОТС} = \frac{\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ}}{\text{КДР}}$$

2.2.4. Исследование эндотелиальной дисфункции.

Состояние эндотелиальной функции оценивали по данным доплерографии плечевой артерии по методике D. S. Celermajer (1992) с помощью пробы с реактивной гиперемией [49]. Изменения диаметра правой плечевой артерии оценивали на аппаратуре ACCUVIX XG (Samsung Medison, Южная Корея 2011 год) с помощью датчика 7 МГц с фазовой решеткой. Плечевая артерия (ПА) лоцировалась в продольном сечении на 4-5см выше локтевого сгиба, изображение синхронизировалось с зубцом ЭКГ. Исследование проводили в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот).

Всем пациентам в утренние часы до очередного приема препаратов, было выполнено последовательно проба с РГ (реактивная гиперемия). До начала исследования пациент лежал на спине не менее 10 мин. В исходном состоянии измеряли диаметр артерии и скорость артериального кровотока с помощью спектрального анализа. Затем для получения увеличенного кровотока вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра (выше места локации плечевой артерии), накачивали ее до давления на 50мм рт.ст. превышающего систолическое АД, и сохраняли его 5 мин. Отсутствие кровотока по ПА контролировали с помощью цветного доплеровского картирования потока. Диаметр и скорость кровотока ПА измеряли сразу после выпуска воздуха из манжеты в течение первых 15 сек. и через 60 сек. Изменение сосудистого диаметра после реактивной гиперемии. Нормальной реакцией ПА считали ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра. Меньшую степень вазодилатации и вазоконстрикцию считали патологической

реакцией. Напряжение сдвига на эндотелии, рассчитывали по формуле О. В. Ивановой, [43]:

$$\tau = 4 \times \eta \times V/D,$$

где: τ — напряжение сдвига, η — вязкость крови (в среднем равная 0,05 Пз), V — максимальная скорость кровотока в ПА (см/сек), D — диаметр ПА.

Использовали унифицированный показатель K — «чувствительность ПА к изменению стимула - напряжению сдвига на эндотелии»:

$$K = \frac{\Delta D / D_0}{\Delta \tau / \tau_0}$$

где: ΔD — изменение диаметра ПА, D_0 — исходный диаметр ПА, $\Delta \tau$ — изменение напряжения сдвига, τ_0 — исходный напряжения сдвига.

Оценивали следующие параметры:

- D - Диаметр правой плечевой артерии (ПА), см
- D_1 - диаметр ПА после пробы с РГ, см
- VS - систолическая скорость кровотока в ПА, м/с
- VD - диастолическая скорость кровотока в ПА, м/с
- V_{mean} - средняя скорость кровотока в ПА, м/с
- $\text{ЭЗВД} = (D_1 - D) / D \times 100\%$
- K , чувствительность ПА, усл. ед.

2.2.5. Коронарография со стентированием.

Для уточнения характера и тяжести поражения коронарного русла проводили полипроекционную коронарографию с использованием ангиографической установки «Innova» (GE Optima CL, США), оснащенным системой для цифровой записи. Данное оборудование обеспечивает существенное снижение доз облучения пациентов и великолепное качество изображений — оба фактора необходимы для эффективного лечения пациентов. Благодаря высокой квантовой эффективности обнаружения (DQE), позволяет с максимальной точностью

проводить диагностику сердечно-сосудистых заболеваний, также позволяет проводить большой объем вмешательств на периферических сосудах и сердце, и выбирать дальнейшую тактику лечения.

Использовались коронарные стенты с лекарственным покрытием (Resolute Integrity, Biomatrixneoflex (Biosensors Int), Coroflex ISAR). Стентирование заключается в восстановлении проходимости суженного участка артерии путем расширения ее специальным баллоном (ангиопластика) и установлением металлической сетки (стента) в месте стеноза. Стент с лекарственным антипролиферативным покрытием – внутрисосудистый протез из кобальт-хромового сплава с покрытием, высвобождающее лекарственное вещество, препятствующее повторному сужению сосуда. Лекарственный слой в последствии растворяется. После установки стент приобретает форму здорового сосуда и предотвращает его сужению.

2.2.6. Статистические методы обработки.

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012, включая использование встроенных функций статистической обработки, с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %), критерия Стьюдента (t), с вычислением вероятности ошибки (P). Корреляционный анализ проводили по методу Пирсона. При этом взаимоотношения обозначали как имеющие сильную связь при $r = 0,6-1$, умеренную – при $r = 0,3-0,6$, слабую – при $r < 0,3$.

Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке результатов клинических и лабораторных исследований (Зайцев В. М. и др., 2003).

ГЛАВА III.
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ
ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Показатели коронарографии у обследованных пациентов, включенных в исследование.

Для выяснения особенностей течения кардиоренальных взаимоотношений у пациентов со стабильной стенокардией напряжения ФК II и рСКФ по креатинину более 60мл/мин., было обследовано 66 пациентов, из них 1 группа n=33 пациентов получали стандартную терапию и L-аргинин 4,2 г/сут, 2 группа n=33 пациентов получали только стандартную терапию. Всем пациентам было произведено коронарное стентирование по показаниям. Все больные проходили лечение в отделении интервенционной кардиологии ГУ «РСНПМЦТ и МР» в 2016-2018 годах. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц. Все группы были репрезентативны по полу и возрасту.

Таблица №3.1.1.

Показатели коронарографии у обследованных пациентов.

Показатели	1-группа (n=33)	2- группа (n=33)
Количество пораженных коронарных артерий	2,27±1,74	1,73±0,94
Однососудистое поражение коронарных артерий	13 (39,39%)	16 (48,48%)
Многососудистое поражение коронарных артерий	20 (60,61%)	17 (51,52%)

Примечание. Данные представлены в виде среднего ± стандартного отклонение или n (%).

Ангиографическая характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в таблице 3.1.1. Все больные были сопоставимы по количеству пораженных артерий. Количество пораженных коронарных артерий в I группе составило $2,27 \pm 1,74$, во II группе $1,73 \pm 0,94$.

Однососудистое поражение коронарных артерий в I группе наблюдалось у 13 (39,39%) обследованных пациентов, во II группе у 16 (48,48%) обследованных лиц. Многососудистое поражение коронарных артерий в I группе наблюдалось у 20 (60,61%) пациентов, во II группе у 17 (51,52%) обследованных пациентов.

Всем обследованным пациентам выполнили коронарное стентирование. Использовались коронарные стенты с лекарственным покрытием (Resolute Integrity, Biomatrixneoflex (Biosensors Int), Coroflex ISAR).

3.2. Исходные показатели внутрисердечной гемодинамики у обследованных пациентов.

Исследования структурно-геометрических параметров ЛЖ у обследованных пациентов показало, что у пациентов I группы отмечалось повышение размера ЛП на 1,08 ($p < 0,05$) раза, КДР на 1,16 ($p < 0,05$) раза, КСР на 1,14 ($p < 0,05$) раза, ТМЖП и ТЗСЛЖ на 1,18 ($p < 0,05$) и 1,18 ($p < 0,05$) раза соответственно по сравнению со здоровыми лицами. Во II группе повышение размера ЛП на 1,14 ($p < 0,05$) раза, КДР и КСР на 1,14 ($p < 0,05$) и 1,1 ($p < 0,05$) раза соответственно, а также ТМЖП и ТЗСЛЖ на 1,22 ($p < 0,05$) и 1,21 ($p < 0,05$) раза соответственно по сравнению со здоровыми лицами (таб. №3.2.1.).

Дальнейший анализ структурно-геометрических параметров ЛЖ выявило изменения со стороны показателей ММЛЖ и ИММЛЖ по сравнению со здоровыми лицами у обследованных групп пациентов. Так у пациентов I группы отмечалось повышение показателей ММЛЖ и ИММЛЖ на 1,71 ($p < 0,05$) и 1,71 ($p < 0,05$) раза, у обследованных II группы

повышение этих показателей на 1,73 ($p<0,05$) и 1,68 ($p<0,05$) раза соответственно по сравнению со здоровыми лицами.

Таблица №3.2.1.

**Показатели структурно-геометрических параметров ЛЖ у
обследованных пациентов.**

Показатели	Контроль	I-группа (n=33)	II- группа (n=33)
Левое предсердие см	3,18±0,23	3,44±0,36*	3,64±0,33*
КДР ЛЖ см	4,23±0,23	4,92±0,63*	4,84±0,56*
КСР ЛЖ см	3,20±0,24	3,66±0,46*	3,52±0,32*
МЖП см	0,87±0,02	1,03±0,06*	1,06±0,10*
ЗСЛЖ см	0,84±0,02	0,99±0,06*	1,02±0,08*
ММЛЖ г	124,90±7,10	213,20±44,77*	215,65±52,84*
ИММЛЖ г/м²	71,09±2,80	121,22±12,02*	119,19±11,35*

Примечание. Данные представлены в виде среднего ± стандартного отклонение.

Разница достоверна по сравнению со здоровыми лицами (*- $p<0,05$).

Анализ систолической функции ЛЖ выявило изменения со стороны показателей КДО и КСО по сравнению со здоровыми лицами у обследованных групп пациентов. У обследованных лиц I группы наблюдалось повышение показателей КДО на 1,02 ($p>0,05$) раза и КСО на 1,36 ($p<0,05$) раза, у пациентов II группы также наблюдалось повышение показателей КДО на 1,05 ($p>0,05$) раза и КСО на 1,27 ($p<0,05$) раза по сравнению со здоровыми лицами.

Наблюдалось также снижение показателей УО и ФВ по сравнению со здоровыми лицами у обследованных групп пациентов. В I группе снижение показателей УО и ФВ на 18,81% ($p<0,05$) и 20,52% ($p<0,05$) по сравнению со здоровыми лицами, во II группе на 7,86% ($p<0,05$) и 15,12% ($p<0,05$) соответственно (таб. №3.2.2.).

Таблица №3.2.2.

Показатели систолической функции ЛЖ у обследованных пациентов

Показатели	Контроль	I-группа (n=33)	II- группа (n=33)
КДО мл	119,47±7,25	122,45±24,30	125,15±18,85
КСО мл	42,95±4,50	58,24±17,82*	54,42±15,36*
УО мл	76,29±9,09	64,21±12,18*	70,73±10,09*
ФВ %	65,55±4,57	54,39±6,12*	56,94±5,18*

Примечание. Данные представлены в виде среднего ± стандартного отклонение.

Разница достоверна по сравнению со здоровыми лицами (*-p<0,05).

3.3. Исходные показатели эхографического исследования плечевой артерии у обследованных пациентов.

При исследовании в В-режиме в норме просвет периферических артерий имел однородно низкую эхогенность, стенка артерий четко дифференцировалась на слои, интима имела умеренную эхогенность, сопоставимую с эхогенностью окружающих тканей, медиа - низкую эхогенность, сопоставимую с эхогенностью просвета артерии, акустические свойства адвентиции были близки к таковым окружающих сосуд тканей. Наименее качественно и достоверно в В-режиме удалось оценить состояние просветов и сосудистой стенки артерий предплечья. Поэтому для оценки их проходимости использовали дополнение к В-режиму данные цветового и спектрального доплеровского режимов.

Положительная реакция свидетельствует о сохранности функции локальных механизмов регуляции сосудистого тонуса, отрицательная и парадоксальная реакции – о напряжении функции ауторегуляторных механизмов. Для оценки эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса используется проба потокзависимой (эндотелийзависимой) вазодилатации. К активации эндотелиального механизма приводит раздражение эндотелия вследствие деформации сосудистой стенки в момент «гемодинамического удара», возникающего

при быстрой декомпрессии просвета артерии. Увеличение диаметра наблюдается как в проксимальных, так и в дистальных по отношению к зоне временной окклюзии просвета сосуда участках, однако степень дилатации различна.

Информативность получаемых данных напрямую зависит от ряда методических особенностей. Необходимо использование высокочастотных ультразвуковых датчиков, нижний допустимый предел частоты сканирования - 7 МГц.

Направление плоскости сканирования были строго перпендикулярным продольной оси сосуда и сосудистой стенке. Сканирование проводили через максимальный диаметр сосуда. Зона локации сосуда была постоянной на протяжении всего исследования. Сосудистая стенка четко визуализировалась по ходу исследуемого сегмента. Исследование предпочтительно проводилось утром натощак в полутемном помещении. Перед проведением фонового измерения рекомендовали пациенту в течение 15 мин находиться в положении лежа.

Степень компрессии просвета при использовании модификаций методики идентична таковой в методике D.Celemajer и соавт.: 200-300 мм рт.ст., превышение уровня систолического артериального давления не менее чем на 40-50 мм рт.ст. – в среднем до 250 мм рт.ст. Продолжительность компрессии не менее 4 мин., в среднем 4-5 мин.

При меньшей продолжительности нагрузки выраженность вазодилататорной реакции незначительна. Величина напряжения сдвига на эндотелий прямо пропорциональна вязкости крови и максимальной скорости кровотока и обратно пропорциональна диаметру сосуда.

При оценке полученных данных анализировали соотношение величин внутрипросветных диаметров исследуемой артерии после проведения пробы и до начала стимуляции. Степень прироста диаметра плечевой артерии в ответ на нагрузку зависело от области наложения манжеты. В большей степени диаметр плечевой артерии менялся при

наложении манжеты на уровне плеча – в среднем около 10%. При наложении манжеты на уровне предплечья степень дилатации была меньше и в среднем составила 3-4%.

Результатами анализа параметров эндотелиальной функции у исходно обследованных пациентов отмечалось снижение диаметра сосуда правой плечевой артерии (ППА) до пробы с РФ в I группы на 6,24% ($p<0,05$), во II группе на 6,67% ($p<0,05$) по сравнению со здоровыми лицами (таб. №3.3.1.).

Таблица №3.3.1.

Показатели эндотелиальной функции у обследованных пациентов.

Показатели	Контроль	I-группа (n=33)	II- группа (n=33)
D₀, мм	4,65±0,09	4,36±0,14*	4,34±0,15*
D₁, мм (15'')	5,36±0,14	4,81±0,21*	4,78±0,24*
ЭЗВД %	15,29±2,05	10,41±2,38*	10,16±2,53*

Примечание. Данные представлены в виде среднего ± стандартного отклонение.

Разница достоверна по сравнению со здоровыми лицами (*- $p<0,05$).

Снижение D₁ в I группе на 10,26% ($p<0,05$), во II группе на 10,82% ($p<0,05$) по сравнению со здоровыми лицами. Было отмечено снижение ЭЗВД у обследованных пациентов I и II группы на 31,92% ($p<0,05$) и 33,55% ($p<0,05$) по сравнению со здоровыми лицами.

Выявляемость нарушений ЭЗВД у обследованных лиц I группы составила у 16 (48,48%) пациентов. Во II группе нарушение ЭЗВД составила у 19 (57,58%) пациентов.

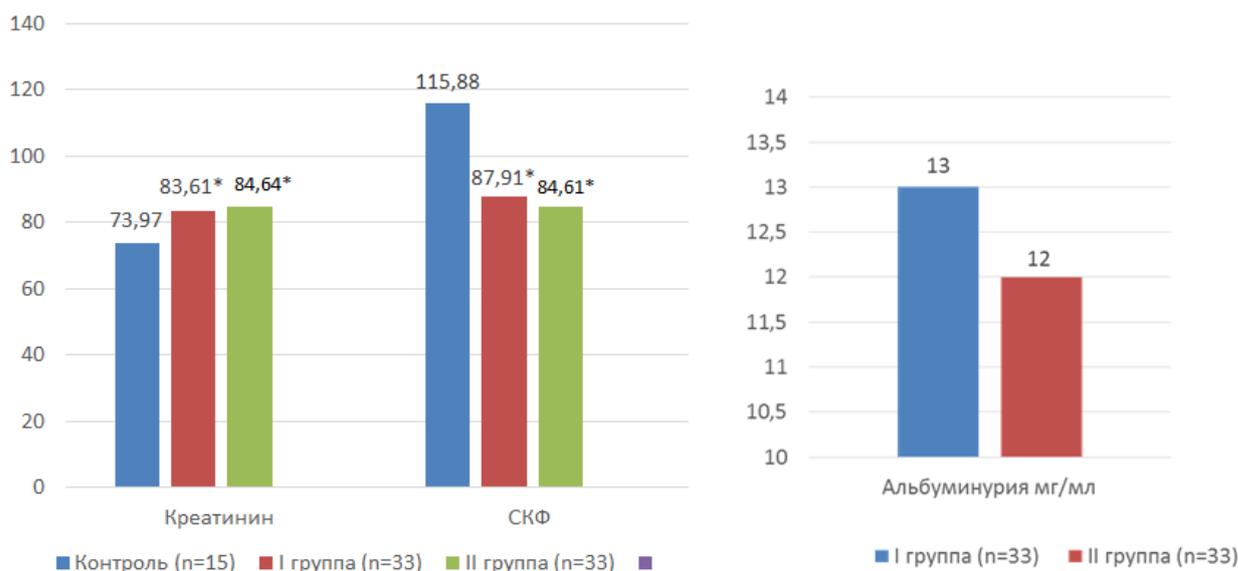
3.4. Исходные показатели функционального состояния почек у обследованных пациентов.

Исследования ренальной функции у обследованных пациентов показало, что у пациентов I группы отмечалось повышение уровня

креатинина крови на 1,13 раза ($p < 0,05$), у пациентов II группы на 1,14 ($p < 0,05$) раза по сравнению со здоровыми лицами (рис. 3.4.1.).

Рисунок 3.4.1.

Показатели функционального состояния почек у обследованных пациентов.



Примечание. Различия относительно данных до лечения значимы (*- $p < 0,05$).

У пациентов I группы отмечалось снижение СКФ на 31,82% ($p < 0,05$), во II группе обследованных на 36,96% ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми лицами. Выявляемость МАУ в I группе пациентов составила у 13 (39,39%) пациентов, во II группе у 12 (36,36%) обследованных пациентов.

3.5. Показатели внутрисердечной гемодинамики у пациентов в динамике лечения на фоне терапии с L-аргинином.

Результаты анализа структурно-геометрических параметров ЛЖ у обследованных пациентов в I группе в динамике 3-х месячного лечения на фоне проводимой стандартной терапии с применением L-аргинина отмечалось достоверное уменьшение размеров ЛП на 6,69% ($p < 0,05$), КДР на 5,28% ($p < 0,05$), а также КСР на 8,2% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными (таб. №3.5.1.).

Положительный эффект от проводимой стандартной терапии отмечалось и во II группе. Наблюдалось достоверное улучшение

показателей ЭхоКГ: уменьшение размера ЛП на 4,4% ($p<0,05$), КДР на 4,83% ($p<0,05$) и КСР ЛЖ на 4,83% ($p<0,05$) по отношению к исходным данным.

Таблица №3.5.1.

Сравнение показателей структурно-геометрических параметров ЛЖ у пациентов в динамике лечения на фоне терапии с L-аргинином.

Показатели	1-группа (n=33)		2- группа (n=33)	
	Исходные показатели	Через 3 мес.	Исходные показатели	Через 3 мес.
Левое предсердие см	3,44±0,36	3,21±0,28*	3,64±0,33	3,48±0,30*
КДР ЛЖ см	4,92±0,63	4,66±0,57*	4,84±0,56	4,66±0,54*
КСР ЛЖ см	3,66±0,46	3,36±0,41*	3,52±0,32	3,35±0,32*
МЖП см	1,03±0,06	0,96±0,05	1,06±0,10	1,01±0,07
ЗСЛЖ см	0,99±0,06	0,95±0,05	1,02±0,08	0,99±0,06
ММЛЖ г	213,20±44,77	177,76±36,24*	215,65±52,84	190,36±42,77*
ИММЛЖ г/м ²	121,22±12,02	113,27±9,58	119,19±11,35	113,34±8,22

Примечание. Данные представлены в виде среднего ± стандартного отклонение. Различия относительно данных до лечения значимы (*- $p<0,05$).

Дальнейший анализ структурно-геометрических параметров ЛЖ в динамике 3-х месячного лечения ИБС выявило значимые изменения со стороны показателей ТМЖП, ТЗСЛЖ и соответственно ММЛЖ, а также ИММЛЖ у данных групп обследуемых.

У пациентов I группы в динамике 3-х месячного лечения на фоне проводимой стандартной терапии с применением L-аргинина отмечается уменьшение ТМЖП на 6,8% ($p>0,05$) и ТЗСЛЖ на 4,04% ($p>0,05$) по сравнению с исходными данными. Также у пациентов I группы отмечалось

достоверное снижение ММЛЖ на 16,62% ($p < 0,05$) в отличие от данных до лечения. Значения ИММЛЖ в I группе с ИБС на фоне применения L-аргинина снизился на 6,56% ($p > 0,05$) по отношению к исходным данным.

У пациентов II группы в динамике 3-х месячного лечения на фоне проводимой стандартной терапии ИБС отмечалось уменьшение ТМЖП на 4,72% ($p > 0,05$), ТЗСЛЖ на 2,94% ($p > 0,05$) по сравнению с исходными данными. При этом у больных данной группы отмечалось снижение ММЛЖ на 11,73% ($p < 0,05$) в отличие от данных до лечения. Значения ИММЛЖ во II группе были не достоверными 4,91% ($p > 0,05$) по отношению к исходным данным.

В динамике 3-х месячного лечения на фоне проводимой стандартной терапии с применением L-аргинина у пациентов I группы отмечалась положительная динамика и со стороны параметров отражающих систолическую функцию ЛЖ. Снижение показателя КДО отмечается на 7,91% ($p > 0,05$), КСО на 23.99% ($p < 0,05$) по отношению к исходным данным.

У пациентов II группы в динамике 3-х месячного лечения на фоне проводимой стандартной терапии отмечалось снижение показателей КДО на 6% ($p > 0,05$) и КСО на 20.38% ($p < 0,05$) по отношению к исходным данным.

В динамике 3-х месячного лечения на фоне проводимой стандартной терапии с применением L-аргинина у пациентов I группы отмечалось увеличение УО на 6,65% ($p > 0,05$), во II группе на 5,05% ($p > 0,05$). Выраженные изменения систолической функции ЛЖ наблюдаются в I группе, свидетельством чему является достоверное увеличение в этих группах ФВ на 6,97% ($p < 0,05$) по отношению к исходным данным. У пациентов II группы ФВ увеличилось на 4,79% ($p < 0,05$) по отношению к исходным данным (таб. №3.5.2).

Таблица №3.5.2.

**Сравнение показателей систолической функции ЛЖ у пациентов
в динамике лечения на фоне терапии с L-аргинином.**

Показатели	1-группа (n=33)		2- группа (n=33)	
	Исходные показатели	Через 3 мес.	Исходные показатели	Через 3 мес.
КДО мл	122,45±24,30	112,76±15,41	125,15±18,85	117,64±13,55
КСО мл	58,24±17,82	44,27±11,43*	54,42±15,36	43,33±12,22*
УО мл	64,21±12,18	68,48±10,11	70,73±10,09	74,30±9,64
ФВ %	54,39±6,12	58,18±3,75*	56,94±5,18	59,67±2,30*

Примечание. Данные представлены в виде среднего ± стандартного отклонение.

Различия относительно данных до лечения значимы (*-p<0,05).

При сравнение результатов ЭхоКГ показателей после 3-х месячного лечения между группами показало, что ЛП в I группе был достоверно ниже, чем во II группе и составило соответственно 3,21±0,28 и 3,48±0,30 (p<0,01) см. МЖП и ЗСЛЖ в I группе были также достоверно ниже, чем во II группе. МЖП 0,96±0,05 и 1,01±0,07 (p<0,01) см, ЗСЛЖ 0,95±0,05 и 0,99±0,06 (p<0,01) см соответственно (таб. №3.5.3).

Таблица №3.5.3.

Сравнение ЭхоКГ показателей двух групп пациентов после лечения.

Показатели	1-группа через 3 мес. (n=33)	2- группа через 3 мес. (n=33)
Левое предсердие см	3,21±0,28**	3,48±0,30
МЖП см	0,96±0,05**	1,01±0,07
ЗСЛЖ см	0,95±0,05**	0,99±0,06
УО мл	68,48±10,11*	74,30±9,64

Примечание. Данные представлены в виде среднего ± стандартного отклонение.

Различия относительно данных I и II группы значимы (*-p<0,05, **-p<0,01).

УО в I группе был достоверно ниже, чем во II группе и составило соответственно $68,48 \pm 10,11$ и $74,30 \pm 9,64$ ($p < 0,05$) мл. Остальные ЭхоКГ параметры между группами после 3-х месячного лечения не отличались достоверностью.

3.6. Показатели эндотелиальной функции у пациентов в динамике лечения на фоне терапии с L-аргинином.

В динамике 3-х месячного лечения на фоне проводимой стандартной терапии с применением L-аргинина у пациентов I группы отмечалось существенное увеличение диаметра сосуда ППА до пробы с РГ на 5,27% ($p < 0,05$). Во II группе на 3,68% ($p < 0,05$). Результаты анализа выявили различный характер реакции ПА в ответ на ускорение кровотока после декомпрессии (таб. №3.6.1.).

Таблица №3.6.1.

Сравнение показателей эндотелиальной функции у пациентов в динамике лечения на фоне терапии с L-аргинином.

Показатели	1-группа (n=33)		2- группа (n=33)	
	Исходные показатели	Через 3 мес.	Исходные показатели	Через 3 мес.
D₀, мм	4,36±0,14	4,59±0,14*	4,34±0,15	4,5±0,18*
D₁, мм (15'')	4,81±0,21	5,16±0,22*	4,78±0,24	5,00±0,25*
ЭЗВД %	10,41±2,38	12,39±2,19*	10,16±2,53	11,15±1,63*

Примечание. Данные представлены в виде среднего \pm стандартного отклонение.

Различия относительно данных до лечения значимы (*- $p < 0,05$).

При этом, увеличение D₁ в I группе составило 7,28% ($p < 0,05$), во II - группе 4,60% ($p < 0,05$). Положительная динамика величины диаметра сосуда до и после пробы с РГ послужила причиной положительного сдвига ЭЗВД, который также наиболее был выражен у обследованных лиц I группы в динамике 3-х месячного лечения на фоне проводимой стандартной терапии с применением L-аргинина. Результаты исследования

данного показателя у больных в сравнении до и после лечения свидетельствуют об исходно сохранности данной функции у больных.

В частности, было отмечено увеличение ЭЗВД на 19,02% ($p < 0,05$) и 9,74% ($p < 0,05$) соответственно в I и во II группе после 3-х месячного лечения. Выявляемость нарушений ЭЗВД у обследованных I группы после лечения составила у 6 (18,18%) пациентов в отличие от исходных 16 (48,48%) ($p < 0,05$) пациентов. Во II группе нарушение ЭЗВД составила у 11 (33,33%) обследованных в отличие от исходных 19 (57,58%) пациентов ($p < 0,05$).

Таблица №3.6.2.

Сравнение эндотелиальной функции двух групп пациентов после лечения.

Показатели	1-группа через 3 мес. (n=33)	2- группа через 3 мес. (n=33)
D₀, мм	4,59±0,14*	4,5±0,18
D₁, мм (15'')	5,16±0,22**	5,00±0,25
ЭЗВД %	12,39±2,19*	11,15±1,63

Примечание. Данные представлены в виде среднего ± стандартного отклонение. Различия относительно данных I и II группы значимы (*- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$).

Сравнение результатов эндотелиальной функции после 3-х месячного лечения между группами показало, что увеличение диаметра сосуда ППА до пробы с РГ в I группе был достоверно выше, чем во II группе и составило соответственно 4,59±0,14 и 4,5±0,18 ($p < 0,05$) мм. D₁ и ЭЗВД в I группе были также достоверно выше, чем во II группе, D₁ 5,16±0,22 и 5,00±0,25 ($p < 0,01$) мм., ЭЗВД 12,39±2,19 и 11,15±1,63 ($p < 0,05$) % в I и II группе соответственно (таб. №3.6.2.).

Таким образом, ЭД являются взаимосвязанными патологическими процессами, имеющие важное значение в развитии и прогрессировании ИБС. Основные группы препаратов, применяемых при лечении ИБС и АГ (ИАПФ, бета-блокаторы, антагонисты ангиотензина) наряду с улучшением

клинико-гемодинамических показателей, существенно улучшают эндотелиальную функцию. Однако, одна базисная терапия не способна полностью восстановить эндотелиальную функцию. У больных с ИБС имеется нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации в виде снижения реакции эндотелия и «напряжения сдвига» во время пробы с реактивной гиперемией. Комплексное лечение с применением антиоксиданта L-аргинина у данных пациентов наряду с улучшением клинико-гемодинамических показателей способствует восстановлению эндотелиальной функции.

Наиболее вероятными механизмами достижения подобных эффектов на фоне лечения данных больных являются улучшение ЭФ, снижение выраженности сосудистого воспаления (за счет уменьшения секреции провоспалительных цитокинов из моноцитов), замедление прогрессирования атеросклероза (стабилизация бляшек, уменьшение продукции свободных радикалов) и ремоделирования сосудов (уменьшение пролиферации миоцитов сосудистой стенки) [64,83].

3.7. Показатели функционального состояния почек у пациентов в динамике лечения на фоне терапии с L-аргинином.

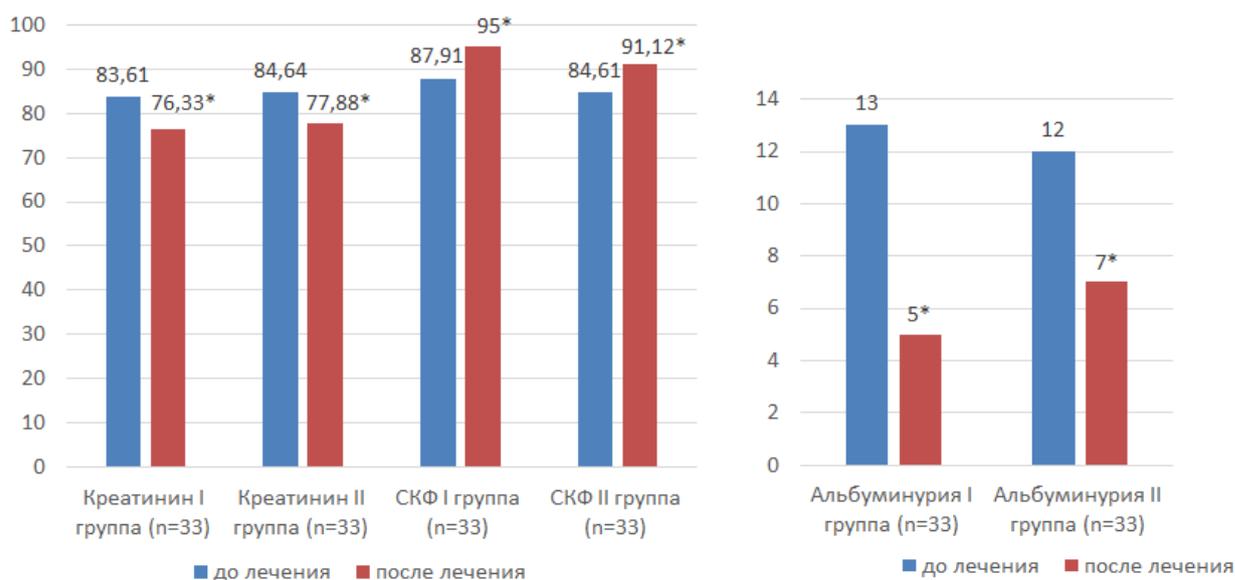
Положительные результаты анализа функционального состояния почек в динамике 3-х месячного лечения на фоне проводимой стандартной терапии отмечался со стороны параметров ренальной функции. Так у пациентов I группы 3-х месячная стандартная терапия с применением L-аргинина способствовала достоверному снижению креатинина крови на 8,71% ($p < 0,05$) и увеличению СКФ на 7,46% ($p < 0,05$) в отличие от исходных данных. Выявляемость МАУ в данной группе пациентов после лечения составила у 5 пациентов (15,15%) ($p < 0,05$) в отличие от исходных 13 (39,39%) пациентов.

Положительный эффект от проводимой стандартной терапии отмечалось и во II группе. Наблюдалось снижение уровня креатинина крови на 7,99% ($p < 0,05$) и увеличению СКФ на 7,14% ($p < 0,05$) в отличие от

исходных данных. Выявляемость МАУ в данной группе пациентов после лечения составила у 7 пациентов (21,21%) ($p < 0,05$) в отличие от исходных 12 (36,36%) пациентов (рис. 3.7.1.).

Рисунок 3.7.1.

Сравнение показателей функционального состояния почек у пациентов в динамике лечения на фоне терапии с L-аргинином.



Примечание. Различия относительно данных до лечения значимы (*- $p < 0,05$).

Сравнение результатов функционального состояния почек после 3-х месячного лечения между группами показало, что уровень креатинина крови в I группе было на 1,99% ниже, чем во II группе. СКФ в I группе было на 4,08% выше, чем во II группе. В I группе встречаемость альбуминурии снизилось на 61,54%, во II группе на 41,67% по сравнению с исходными данными (в I группе исходно альбуминурия встречалось у 13, после лечения у 5 пациентов, во II группе 12 и 7 пациентов соответственно), что показывает снижение альбуминурии в I группе на 19,87% больше по сравнению со II группой после применение L-аргинина на фоне стандартной терапии.

Таким образом, у пациентов на фоне проводимой базисной и комбинированной терапии антиоксидантом – L-аргинином отмечалась существенная динамика параметров ренальной функции.

При корреляционном анализе показателей внутрисердечной гемодинамике и показателей ренальной функции было обнаружено прямая умеренная степень взаимосвязи ($r=0,5$) ИММЛЖ с креатинином крови, обратная умеренная степень взаимосвязи ($r=-0,5$) ИММЛЖ с СКФ и умеренная прямая степень взаимосвязи ($r=0,45$) ИММЛЖ с альбуминурией.

Выводы к III главе

На основании проведенного обследования после 3-х месячного лечения установлено, что из ЭхоКГ показателей ЛП в I группе был достоверно ниже, чем во II группе и составило соответственно $3,21 \pm 0,28$ и $3,48 \pm 0,30$ ($p < 0,01$) см. МЖП и ЗСЛЖ в I группе были также достоверно ниже, чем во II группе. МЖП $0,96 \pm 0,05$ и $1,01 \pm 0,07$ ($p < 0,01$) см, ЗСЛЖ $0,95 \pm 0,05$ и $0,99 \pm 0,06$ ($p < 0,01$) см соответственно. УО в I группе был достоверно ниже, чем во II группе и составило соответственно $68,48 \pm 10,11$ и $74,30 \pm 9,64$ ($p < 0,05$) мл.

При сравнение полученных результатов эндотелиальной функции после 3-х месячного лечения между группами установлено, что увеличение диаметра сосуда ППА до пробы с РГ в I группе был достоверно выше, чем во II группе и составило соответственно $4,59 \pm 0,14$ и $4,5 \pm 0,18$ ($p < 0,05$) мм. D_1 и ЭЗВД в I группе были также достоверно выше, чем во II группе, D_1 $5,16 \pm 0,22$ и $5,00 \pm 0,25$ ($p < 0,01$) мм., ЭЗВД $12,39 \pm 2,19$ и $11,15 \pm 1,63$ ($p < 0,05$) % в I и II группе соответственно (таб. №3.6.2.).

Согласно полученным данным функционального состояния почек после 3-х месячного лечения между группами показало, что уровень креатинина крови в I группе было на 1,99% ниже, чем во II группе. СКФ в I группе было на 4,08% выше, чем во II группе. В I группе встречаемость альбуминурии снизилось на 61,54%, во II группе на 41,67% по сравнению с исходными данными (в I группе исходно альбуминурия встречалось у 13, после лечения у 5 пациентов, во II группе 12 и 7 пациентов соответственно), что показывает снижение альбуминурии в I группе на 19,87% больше по сравнению со II группой после применение L-аргинина на фоне стандартной терапии.

Корреляционный анализ показал прямую умеренную степень взаимосвязи ($r=0,5$) ИММЛЖ с креатинином крови, обратную умеренную степень взаимосвязи ($r=-0,5$) ИММЛЖ с СКФ и умеренную прямую степень взаимосвязи ($r=0,45$) ИММЛЖ с альбуминурией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются ведущей составляющей в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности среди социально значимой группы населения экономически развитых стран, в том числе и в Узбекистане. ИБС - самая распространенная патология, на долю которой приходится до 50% всех случаев летальных исходов от сердечно-сосудистой патологии [73,79,81].

У больных ИБС отдаленные последствия реваскуляризации миокарда в основном оцениваются по состоянию сердечно-сосудистой системы. Значительно менее изучены связи исходов коронарных операций с функциональным состоянием почек.

Почки занимают центральное место в регуляции обмена натрия и воды, а также синтезе ключевых медиаторов, регулирующих сосудистый тонус, поэтому они влияют на системную гемодинамику не меньше, чем сердце (Стаценко М.Е., Болотов Д.В 2012).

Снижение скорости клубочковой фильтрации является независимым фактором риска возникновения ССЗ, причиной ускоренного развития патологических изменений сердечнососудистой системы и рассматривается в качестве маркера неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Распространенность ССЗ в популяции больных со сниженной функциональной способностью почек на 64% выше, чем у лиц с сохранной функцией. Выявлена независимая обратная связь между СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и увеличением риска смерти, сердечно-сосудистых осложнений и госпитализации [7].

Эндотелий вырабатывает важное биологически активное вещество оксид азота - NO. Нормально функционирующий эндотелий отличает непрерывная базальная выработка NO с помощью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) из L-аргинина. NO является наиболее мощным эндотелиальным вазорелаксантом, он играет важную

патофизиологическую роль при ССЗ, и у больных с ХСН его продукция нарушается в ответ на различную стимуляцию, включая нагрузку [56]. Таким образом, эндотелиальная дисфункция связана с прогрессированием ХСН. Помимо кардиоваскулярных эффектов, NO является физиологическим антагонистом ангиотензина II в клубочковых и проксимальных канальцах почек и ингибирует рост мезангиальных и гладкомышечных клеток. NO «защищает» кровеносные сосуды от эндогенных повреждений с помощью молекулярных механизмов, предотвращающих адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к стенке сосуда и ингибирующих пролиферацию гладкомышечных клеток [57].

Были обследованы 66 пациентов с ИБС со стабильной стенокардией напряжения ФК II и рСКФ по креатинину более 60мл/мин., которые находились на стационарном лечении и наблюдались врачами кардиологами включая исследователя. В качестве контроля обследовано 15 практически здоровых лиц. Обследование проводилось исходно и через 3 мес.

Исходя из ангиографической характеристики пациентов, включенных в исследование все больные были сопоставимы по количеству пораженных артерий. Количество пораженных коронарных артерий в I группе составило $2,27 \pm 1,74$, во II группе $1,73 \pm 0,94$.

Однососудистое поражение коронарных артерий в I группе наблюдалось у 13 (39,39%) обследованных пациентов, во II группе у 16 (48,48%) обследованных лиц. Многососудистое поражение коронарных артерий в I группе наблюдалось у 20 (60,61%) пациентов, во II группе у 17 (51,52%) обследованных пациентов.

Результаты анализа структурно-геометрических параметров ЛЖ у обследованных пациентов в I группе в динамике 3-х месячного лечения на фоне проводимой стандартной терапии с применением L-аргинина отмечалось достоверное уменьшение размеров ЛП на 6,69% ($p < 0,05$), КДР на 5,28% ($p < 0,05$), а также КСР на 8,2% ($p < 0,05$) по сравнению с

исходными данными. У пациентов II группы наблюдалось достоверное улучшение показателей ЭхоКГ: уменьшение размера ЛП на 4,4% ($p < 0,05$), КДР на 4,83% ($p < 0,05$) и КСР ЛЖ на 4,83% ($p < 0,05$) по отношению к исходным данным.

У пациентов I группы отмечается уменьшение ТМЖП на 6,8% ($p > 0,05$) и ТЗСЛЖ на 4,04% ($p > 0,05$) по сравнению с исходными данными. Также у пациентов I группы отмечалось достоверное снижение ММЛЖ на 16,62% ($p < 0,05$) в отличие от данных до лечения. Значения ИММЛЖ снизился на 6,56% ($p > 0,05$) по отношению к исходным данным. У пациентов II группы отмечалось уменьшение ТМЖП на 4,72% ($p > 0,05$), ТЗСЛЖ на 2,94% ($p > 0,05$) по сравнению с исходными данными. При этом у больных данной группы отмечалось снижение ММЛЖ на 11,73% ($p < 0,05$) в отличие от данных до лечения. Значения ИММЛЖ во II группе были не достоверными 4,91% ($p > 0,05$) по отношению к исходным данным.

У пациентов I группы отмечалась положительная динамика со стороны параметров отражающих систолическую функцию ЛЖ. Снижение показателя КДО отмечается на 7,91% ($p > 0,05$), КСО на 23.99% ($p < 0,05$) по отношению к исходным данным. У пациентов II группы отмечается снижение показателей КДО на 6% ($p > 0,05$) и КСО на 20.38% ($p < 0,05$) по отношению к исходным данным.

У пациентов I группы отмечалось увеличение УО на 6,65% ($p > 0,05$), во II группе на 5,05% ($p > 0,05$). Выраженные изменения систолической функции ЛЖ наблюдаются в I группе, свидетельством чему является достоверное увеличение в этих группах ФВ на 6,97% ($p < 0,05$) по отношению к исходным данным. У пациентов II группы ФВ увеличилось на 4,79% ($p < 0,05$) по отношению к исходным данным.

При сравнение результатов ЭхоКГ показателей после 3-х месячного лечения между группами показало, что ЛП в I группе был достоверно ниже, чем во II группе и составило соответственно $3,21 \pm 0,28$ и $3,48 \pm 0,30$ ($p < 0,01$) см. МЖП и ЗСЛЖ в I группе были также достоверно ниже, чем во

II группе. МЖП $0,96 \pm 0,05$ и $1,01 \pm 0,07$ ($p < 0,01$) см, ЗСЛЖ $0,95 \pm 0,05$ и $0,99 \pm 0,06$ ($p < 0,01$) см соответственно. УО в I группе был достоверно ниже, чем во II группе и составило соответственно $68,48 \pm 10,11$ и $74,30 \pm 9,64$ ($p < 0,05$) мл. Остальные ЭхоКГ параметры между группами после 3-х месячного лечения не отличались достоверностью.

Таким образом сочетание стандартной терапии ИБС с антиоксидантом - L-аргинином увеличивает эффективность базисной терапии больных с ИБС, что отражает улучшением структурно-геометрических параметров ЛЖ, систолической функции ЛЖ

В динамике 3-х месячного лечения на фоне проводимой стандартной терапии с применением L-аргинина у пациентов I группы отмечалось существенное увеличение диаметра сосуда ППА до пробы с РГ на 5,27% ($p < 0,05$). Во II группе на 3,68% ($p < 0,05$). Увеличение D_1 в I группе составило 7,28% ($p < 0,05$), во II -группе 4,60% ($p < 0,05$). Увеличение ЭЗВД в I группе на 19,02% ($p < 0,05$), во II группе на 9,74% ($p < 0,05$). Выявляемость нарушений ЭЗВД у обследованных I группы после лечения составила у 6 (18,18%) в отличие от исходных 16 (48,48%) ($p < 0,05$) пациентов. Во II группе нарушение ЭЗВД составила у 11 (33,33%) в отличие от исходных 19 (57,58%) пациентов ($p < 0,05$).

Сравнение результатов эндотелиальной функции после 3-х месячного лечения между группами показало, что увеличение диаметра сосуда ППА до пробы с РГ в I группе был достоверно выше, чем во II группе и составило соответственно $4,59 \pm 0,14$ и $4,5 \pm 0,18$ ($p < 0,05$) мм. D_1 и ЭЗВД в I группе были также достоверно выше, чем во II группе, D_1 $5,16 \pm 0,22$ и $5,00 \pm 0,25$ ($p < 0,01$) мм., ЭЗВД $12,39 \pm 2,19$ и $11,15 \pm 1,63$ ($p < 0,05$) % в I и II группе соответственно.

Таким образом комплексное лечение с применением антиоксиданта L-аргинина у больных с ИБС способствует восстановлению эндотелиальной функции, чему свидетельствуют данные при сравнение результатов после 3-х месячного лечения между группами.

Результаты анализа функционального состояния почек у пациентов I группы в динамике 3-х месячного лечения способствовала достоверному снижению креатинина крови на 8,71% ($p < 0,05$) и увеличение СКФ на 7,46% ($p < 0,05$) в отличие от исходных данных. Выявляемость МАУ после лечения составила у 5 (15,15%) ($p < 0,05$) в отличие от исходных 13 (39,39%) пациентов. У пациентов II группы в динамике 3-х месячного лечения способствовала снижению уровня креатинина крови на 7,99% ($p < 0,05$) и увеличению СКФ на 7,14% ($p < 0,05$) в отличие от исходных данных. Выявляемость МАУ после лечения составила у 7 (21,21%) ($p < 0,05$) в отличие от исходных 12 (36,36%) пациентов.

Сравнение результатов функционального состояния почек после 3-х месячного лечения между группами показало, что уровень креатинина крови в I группе было на 1,99% ниже, чем во II группе. СКФ в I группе было на 4,08% выше, чем во II группе. В I группе встречаемость альбуминурии снизилось на 61,54%, во II группе на 41,67% по сравнению с исходными данными (в I группе исходно альбуминурия встречалось у 13, после лечения у 5 пациентов, во II группе 12 и 7 пациентов соответственно), что показывает снижение альбуминурии в I группе на 19,87% больше по сравнению со II группой после применение L-аргинина на фоне стандартной терапии.

Таким образом сочетание стандартной терапии с L-аргинином увеличивает эффективность базисной терапии больных с ИБС, что проявляется улучшением ренальной функции.

Корреляционный анализ показал прямую умеренную степень взаимосвязи ($r=0,5$) ИММЛЖ с креатинином крови, обратную умеренную степень взаимосвязи ($r=-0,5$) ИММЛЖ с СКФ и умеренную прямую степень взаимосвязи ($r=0,45$) ИММЛЖ с альбуминурией.

ВЫВОДЫ:

1. Сочетание стандартной терапии ИБС с антиоксидантом - L-аргинином увеличивает эффективность базисной терапии больных с ИБС, что отражает улучшением структурно-геометрических параметров ЛЖ, систолической функции ЛЖ, в частности сравнение результатов ЭхоКГ показателей после 3-х месячного лечения между группами показало, что ЛП, МЖП, ЗСЛЖ ($p<0,01$) и УО ($p<0,05$) в I группе были достоверно ниже, чем во II группе.
2. Комплексное лечение с применением антиоксиданта L-аргинина у больных с ИБС способствует восстановлению эндотелиальной функции, чему свидетельствуют данные при сравнении результатов после 3-х месячного лечения между группами. Так диаметр сосуда ППА до пробы с РГ ($p<0,05$), D1- диаметр ПА после пробы с РГ ($p<0,01$) и ЭЗВД ($p<0,05$) в I группе были достоверно выше, чем во II группе.
3. Сочетание стандартной терапии с L-аргинином увеличивает эффективность базисной терапии больных с ИБС, что проявляется улучшением ренальной функции. Так уровень креатинина крови в I группе было на 1,99% ниже, СКФ на 4,08% выше, чем во II группе. Процент снижения альбуминурии в I группе на 19,87% больше по сравнению со II группой после применения L-аргинина на фоне стандартной терапии.
4. Корреляционный анализ показал прямую умеренную степень взаимосвязи ($r=0,5$) ИММЛЖ с креатинином крови, обратную умеренную степень взаимосвязи ($r=-0,5$) ИММЛЖ с СКФ и умеренную прямую степень взаимосвязи ($r=0,45$) ИММЛЖ с альбуминурией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Целесообразно использование L-аргинина в суточной дозе 4,2 г/сут в качестве антиоксидантного препарата в составе стандартной терапии.
2. Рекомендовано использование L-аргинина в суточной дозе 4,2 г/сут при ИБС, особенно сопровождающихся снижением сократительной способности миокарда.
3. L-аргинин целесообразно назначать пациентам с ИБС:
 - исходно измененными показателями гемодинамики,
 - повышенными показателями реологических свойств крови,
 - низким качеством жизни,
 - сниженным показателем ЭЗВД.
4. Проводимый учет основных параметров клинического состояния, показателей гемодинамики, ЭхоКГ, реологических свойств крови на фоне проводимой стандартной и комбинированной терапии ИБС позволяет повысить эффективность лечения больных с ИБС.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Статья: Нурмухамедов А.И. Арипов Б.С., Абдуллаев А.Х., Аляви Б.А., Лысенко Т.Е., Саидов Ш.Б. Цефодоксима проксетил в лечении больных с коморбидной патологией // Терапевтический вестник Узбекистана №2, 2017г. – С 132 -134.
2. Тезисы: Saidov Sh.B., Muminov Sh.K., Buranova D.D. Indicators of intracardiac hemodynamics in patients with stable angina Grade I-II // REPUBLICAN SCIENTIFIC PRACTICAL CONFERENCE «YOUNG SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS IN THE FIELD OF PEDIATRICS» ABSTRACT BOOK Volume 2, Tashkent 18th april 2017. - С 13-14.
3. Тезисы: Абдуллаев А.Х., Аляви Б.А., Турдикулова Ш.У., Исхаков Ш.А., Убайдуллаева З.З., Саидов Ш.Б. Оценка влияния аторвастатина на липиды и эхокардиографические параметры больных ишемической болезнью сердца узбекской популяции // Терапевтический вестник Узбекистана №3, 2017г. - С 7.
4. Тезисы: Аляви Б.А., Муминов Ш.К., Саидов Ш.Б. Функциональное состояние почек у больных ишемической болезнью сердца, с контраст индуцированной нефропатией на фоне эндоваскулярных процедур // Терапевтический вестник Узбекистана №3, 2017г. – С 12 – 13.
5. Статья: Аляви Б.А., Муминов Ш.К., Саидов Ш.Б., Арипова Д.Ш., Асадов Н.З. Клинико-диагностические и терапевтические аспекты взаимосвязи заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы // Терапевтический вестник Узбекистана №4, 2017г. - С 5-10.
6. Статья: Эгамбердиева Д.А, Абдурахмонова Н.Ф., Эшонкулова О.А., Саидов Ш.Б. Общие патогенетические механизмы развития остеопенических проявлений в аспекте сердечной патологии // Терапевтический вестник Узбекистана №1, 2018г. – С 84-86.
7. Статья: Эгамбердиева Д.А., Эшонкулова О.А. Абдурахмонова Н.Ф., Саидов Ш.Б. Функциональное состояние сердца в аспекте хронической

сердечной недостаточности // Терапевтический вестник Узбекистана №1, 2018г. - С 98-99.

8. Статья: Abdullaev Sh.S., Saidov Sh.B. Aspects of the filtration ability of the kidneys in various schemes of treatment of coronary heart disease // IV Международная научно-практическая конференция: «Actual scientific research 2019», г.Москва, 2019г. - С 127-129.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

I. Произведения Президента Республики Узбекистан Ш.М. Мирзиёева.

1. Мирзиёев Ш.М. Мы все вместе построим свободное, демократическое и процветающее государство Узбекистан
2. Мирзиёев Ш.М. О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан

II. Основная литература.

3. Аллаберганов О.Х. Гипертрофическая кардиомиопатия и карведилол в триметазидининг самародрили: Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасини олиш учун такдим қилинган диссертация. – Т., 2012. – 143 с.
4. Мы все вместе построим свободное, демократическое и процветающее государство Узбекистан
5. Аллаберганов Т.А., Абдуллаев Т.А., Марданов Б.У., Курбанов Р.Д. Клинико-гемодинамические эффекты карведилола у больных гипертрофической кардиомиопатией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – М., 2011. -№8. - С. 57-62.
6. Аляви Б.А. Влияние карведилола и атенола на типы диастолической дисфункции при остром коронарном синдроме // Актуальные проблемы диагностики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний внутренних органов: тезисы респуб. Науч.конф.. – Т., 2007. – С. 41-42.
7. Аляви Б.А. Влияние карведилола на функциональное состояние сердца и эндотелиальную функцию при остром коронарном синдроме: Дис. ... канд.мед.наук. – Т., 2005. – 170 с.
8. Аронов, Д. М. Методика оценки качества жизни больных с сердечнососудистыми заболеваниями / Д. М.Аронов, В. П.Зайцев // Кардиология. — 2002. №5. - С.92-95.
9. Артериальная жесткость и хроническая болезнь почек: причины и последствия / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, С.В. Виллевалде [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2014. - Т. 10, № 1. - С. 83-91.

10. Березинец О.Л. Современные аспекты развития и прогрессирования ишемической болезни сердца у больных хронической болезнью почек (обзор) / О.Л. Березинец, А.Н. Рос-соловский, Б.И. Блюмберг // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2014. — Т. 4, № 1. — С. 72-75.
11. Бова А.А. Хроническая болезнь почек как независимый фактор риска сердечно-сосудистой патологии // Военная медицина. — 2014. — № 2. — С. 15-21.
12. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца: современный взгляд на проблему / Е.В. Кокурина, С.А. Шальнова, А.М. Калинина и др. // Кардиоваск. терапия и профилактика. 2004. - №3 (6). - С. 81-86.
13. Гельцер, Б. И. Современные подходы к оценке качества жизни кардиологических больных / Б. И. Гельцер, М. В. Фрисман // Кардиология. — 2002. - №9. - С. 4-9.
14. Гуревич, М. А. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и проблемы цитопротекции / М. А. Гуревич, Н. В. Стуров // Трудный пациент. 2006. - Т.4, №3. - С. 30-32.
15. Закирова А.Н. Влияние в-адреноблокаторов на ремоделирование миокарда и адгезивную функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий // Кардиология. – М., 2010. - №3. – С. 11-15.
16. Исследование альбуминурии как маркера хронической болезни почек у взрослого трудоспособного населения / С.С. Нагайцева, М.Ю. Швецов, А.Н. Герасимов [и др.] // Альманах клинической медицины. — 2014. — № 30. — С. 37-45.

III. Дополнительная литература.

17. Камалов Н.И., Кулиев М.У. Ички касалликлар. - Т., 1991. – 350 с.

18. Кан. Н.О. Кораксан (ивабрадин): 8 причин для назначения Кораксана пациентам с ишемической болезнью сердца: метод.реком.. – М.: 2007. – 14 с.
19. Куимов А. Д. Оценка качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне приема изосорбид-5-мононитрата в поликлинических условиях / А. Д. Куимов, К. В. Попов // Кардиология. — 2003. -№7.-С. 53-54.
20. Куликов, А. Ю. Фармакоэкономический анализ антиагрегантной терапии у пациентов с ИБС и высоким риском гастропатии / А. Ю. Куликов, И. С. Крысанов // Клинич. фармакология и терапия. 2007. - №1. - С. 62 — 65.
21. Курбанов Р.Д., Кан А.О., Бекметов Ф.М., Жиберина Л.А., Шеек А.Б. Влияние ивабрадина на толерантность к физической нагрузке и состояние эндотелиальной функции у больных стабильной стенокардией напряжения // Узбекистон врачлар ассоциациясининг бюллетени. – Т., 2011. - №11. – С. 16-18,
22. Мазур, Н. А. Ишемическая болезнь сердца, дисфункция эндотелия и роль нитратов в лечении больных / Н. А. Мазур // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. 2006. - №1. - С. 25 - 32.
23. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Вестник РАМН. — 2003. — 11. — 50-55.
24. Оганов, Р. Г. Современные стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / Р. Г. Оганов, Г.В. Погосова // Кардиология. 2007. - № 12. - С. 4 - 9.
25. Окорочков, А. Н. Лечение болезней внутренних органов. М.: Мед. литература - Т.3, кн. 1 Лечение болезней сердца и сосудов, 2005. - 464 с.
26. Рахмонов Р.Р. Юрак етишмовчилигида карведилол ва бисипрололнинг оксидатив стресс хамда инфарктдан кейинги ремоделланиш жараёнига таъсири: т.ф.н. илмий даражаси учун диссертация. – Т., 2010. – 30 б.

- 27.Тонелли М. Хроническая болезнь почек и старение популяции / М. Тонелли, М. Риелла // Клиническая нефрология. — 2014. — № 1. — С. 4-7.
- 28.Шалаев, С. В. Некоторые проблемы фармакотерапии хронической ишемической болезни сердца в свете новых исследований / С. В. Шалаев // Фарматека. 2005. - №13(108) - С. 26 - 33.
- 29.Шалаев, С. В. Нифедипин в лечении стабильной стенокардии: результаты исследования ACTION / С. В. Шалаев // Фарматека. 2004. - №19/20-С. 33 -37.
- 30.Шарапов У.Б, Гаффарова Ф.К., Шадманов У.И. Ички касалликлари. - Т.:, 2004 й. – 520 с.
- 31.Шулутко, Б. И. Ишемическая болезнь сердца: пособие для врачей и студентов / Б. И. Шулутко, С. В. Макаренко // СПб.: Экби СПб, 2005. - 160с.
- 32.Шутов А.М. Хроническая болезнь почек — глобальная проблема XXI века // Клиническая медицина. — 2014. — Т. 92, № 5. — С. 5-10.

IV. Зарубежная литература.

- 33.Abd El-Aziz A. El-Kakand, EmanWagdy Effect of Erythropoietin Therapy on CardiacStructural and Functional Changes in End Stage Renal Disease. A Comparative Study of Full versus Partial Anemia Correction // Journal of the Medical Research Institute, JMRI. — 2008. — Vol. 29, 2. — 170-6.
- 34.ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology // American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC. 2003. - Vol. 41. -P. 159 - 168.
- 35.American Heart Association. Statistical Fact Sheet Population. International Disease Statistics. Dallas. Texas: American Heart Association, 2005. -P. 10-16.

36. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) index with Defined Daily Doses (DDDS). Who Collaborating Center for Drug Statistics Methodology Oslo, Norway January 2002. (www.wbocc.no/atcddd/).
37. Bagshaw S.M., Cruz D.N., Aspromonte N. et al. Epidemiology of cardio-renal renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2010. — 25. — 1406-1416.
38. Bertrand M.E., Ferrari R., Remme W.J. et al. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. // *Am Heart J.* 2010; 159: 795–802.
39. Bode-Boger, S. M. Organic nitrates in cardiovascular disease / S. M. Bode-Boger, G. Kojda // *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2005. - Vol. 51, N 3. - P. 307 -320.
40. Boden W.E., Robert A., O'Rourke et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. // *N Engl J Med.* 2007; 356: 1503–1516.
41. Borer J.D., Fox K., Jaillon P. And all. Antianginal and antiischemic effects of ivabradin, an If inhibitor in stable angina. *Circulation.* 2003; 107;817 – 823;
42. Davenport A., Cox C., Thuraisingham R. The importance of dialysate sodium concentration in determining interdialytic weight gains in chronic hemodialysis patients: the Pan Thames Renal Audit // *Int. J. Artif. Organs.* — 2008. — 31. — 411-417.
43. Daveport A., Anker S.D., Mebazfla A. et al. ADQI 7: the clinical management of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7h ADQI consensus conference // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2010. - 25. - 2077-2089.
44. Diaz A., Bourassa M., Guertin M.C. and all. Long-term prognosis value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. . *Eur. Heart J.* 2005; 26: 867 – 874;

45. Drueke T.B., Locatelli F., Clyne N. et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia // *N. Eng. J. Med.* - 2006. - 355. - 2071-2084.
46. Drueke T.B., Locatelli F., Clyne N. et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia // *N. Eng. J. Med.* — 2006. — 355. — 2071-2084.
47. Elliott M.J., Zimmerman D., Holden R.M. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates // *Am. J. Kidney Dis.* - 2007. - 50. - 433-440.
48. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* — 2013. — doi: 10.1093/eurheartj/eh1151.
49. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) // *Eur. Heart J.* — 2012. — 33. — 1635-701.
50. Factors influencing efficacy of nitrate therapy for stable angina pectoris: a multiple linear regression analysis / R. Jansen, M. G. Niemeyer, T. J. Cleophas et al. // *Angiology.* -2010. Vol. 51, N 12. -P. 1007 - 1012.
51. Foley R.N., Parfrey P.S., Morgan J. et al. Effect of hemoglobin level in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy // *Kidney Int.* - 2000. - 58. - 1325-1335.
52. Fox K., Ford L., Steg P.G. et al. on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. // *Lancet.* 2008; 37: 807–816.
53. Franklin, B. A. Coronary revascularization and medical management of coronary artery disease: changing paradigms and perceptions / B. A. Franklin // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehab.* 2006. - №13. - P. 669 - 673.
54. Gilbertson D., Li. S., Murray A.M. et al. Competing risks of death vs ESRD in Medicare beneficiaries age 65 with chronic kidney disease CHF and anemia // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2002. -13. - SA848.

55. Greaves S.C., Gamble G.D., Collins J.F. et al. Determinants of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction in chronic renal failure // *Am. J. Kidney Dis.* - 1994. - 24. - 768-776.
56. Guidelines on the management of stable angina pectoris. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1341 – 1381;
57. Hampl H., Hennig L., Rosenberger C. et al. Effects of optimised heart failure therapy and anemia correction with epoetin beta on left ventricular mass in hemodialysis patients // *Am. J. Nephrol.* - 2005. - 25. - 211-220.
58. Hayashi T., Suzuki A., Shoji T. et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure // *Am. J. Kidney Dis.* - 2000. - 35. - 250-256.
59. Jin B., Luo X., Lin H. et al. A meta-analysis of erythropoiesis-stimulating agents in anemic patients with chronic heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* - 2010. - 12. - 249-253.
60. Keane W.F., Brenner B.M., De Zeeuw D. et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL Study // *Kidney Int.* — 2003. — 63. — 1499-1507.
61. Kelemen, M. D. Angina pectoris: evaluation in the office / M. D. Kelemen // *Med. Clin. North. Am.* 2006. - Vol. 90, №3. - P. 391 - 416.
62. Khan S., Xue J., Kazmi W. et al. Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? // *Kidney Int.* — 2005. — 67. — 1038-1046.
63. Khattar R. S., Senior R., Soman P. et al. Regression of left ventricular remodeling in chronic heart failure: Comparative and combined effects of captopril and carvedilol // *Am Heart J.* 2011; 142: 704–713;
64. Kim E. Jie, Karien van der Putten, Marloes W.T. Berge-voet. Short- and long-term effects of erythropoietin treatment on endothelial progenitor cell levels in patients with cardiorenal syndrome // *Heart.* — 2011 January. — 97 (1). — 60-65. Published online 2010 November 11. doi: 10.1136/hrt.2010.

65. Kim E. Jie, Zaikova M.A., Bergevoet M.W. et al. Progenitor cells and vascular function are impaired in patients with chronic kidney disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2010. — 25. — 1875-82.
66. Kimble, L. P. Knowledge and use of sublingual nitroglycerin and cardiac related quality of life in patients with chronic stable angina / L. P. Kimble, C. L. Kunik // *J. Pain Symptom Manage.* -2010.-Vol. 19, N2.-P. 109-117.
67. Leal. J., Luengo- Fernandes R., Gray A. Et al. Economic burden of cardiovascular disease in the enlarged European Union. — 2006. №27. - P. 16101619.
68. Levin A. Understanding recent hemoglobin trials in CKD: methods and lessons learned from CREATE and CHOIR // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2007. — 22. — 309-312.
69. Lopez –Bescos L. Long–term safety and antianginal efficacy of the If current inhibitor ivabradin in patients with chronic stable angina. *Eur. Heart J.* 2014; 25. Abstract. 876;
70. McAlister F.A., Stewart S., Ferrua S., McMurray J.J. Mul-tidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — 44. — 810-819.
71. McCullough P.A., Haapio M., Mankad S. et al. Prevention of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2010. — 25. — 1777-1784.
72. McCullough P.A., Wolyn R., Rocher L.L. et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, relationship to mortality // *Am. J. Med.* — 1997. — 103. — 368-375.
73. McGuirc, A. What is it to be model? Trials and tribulation in economic evaluation / A. McGuirc, S. Morris // *Health Econom. Prevent. Care.* 2010. - Vol.1.-P. 33 -36.
74. Pepine C., Handberg E.M., Cooper–deHoff R.M. et al. A calcium antagonist vs a non–calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with

- coronary artery disease. The International Verapamil–Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. // JAMA. 2013; 290: 2805–2816.
75. Quality of life in angina therapy: Focus on the beneficial effects of nitrates / M. G. Niemeyer, R. M. Jansen, T. J. Cleophas et al. // Cardiovasc. Drugs Ther. -2009.-Vol. 17.-P. 89-98.
76. Ronco C., Haapio M., House A. et al. Cardiorenal syndrome // JACC. — 2008. — 52 (19). — 1527-1539.
77. Ronco C., McCullough P.A., Anker S.D. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative // European Heart Journal. — 2010. — 31. — 703-711.
78. Selby N.M., McIntyre C.W. The acute cardiac affects of dialysis //Semin. Dial. — 2007. — 20. — 220-228.
79. Severity of oxidative stress generates different mechanisms of endothelial cell death / A. Burlacu, V. Jinga, A.V. Gafencu et al. // Cell Tissue Res. 2011. -Vol. 306-P. 409-416.
80. Tardif J.C., Ford I., Tendera M. and all. On behalf of the INITIATIV Study Investigator Group. Efficacy of ivabradin, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in with chronic stable angina. Eur. Heart J. 2005; 26: 2529 – 2536.
81. Tardif J.C., Ponikowski P. and Kahan T. For the ASSOCIATE. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta–blocker therapy: a 4–month, randomized, placebo–controlled trial. // Eur Heart J. 2009; 30: 540–548.
82. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. // Lancet. 2012; 359:1269–1275.
83. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. // Eur Heart J. 2006; 27: 1341–1381.

84. Van der Does R., Hauf-Zachariou U., Pfarr E. et al. Comparison of safety and efficacy of carvedilol and metoprolol in stable angina pectoris // Am J Cardiol 1999; 83: 643–649.
85. Wasse H., Gillen D.L., Ball A.M. et al. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding among end-stage renal disease patients // Kidney Int. - 2003. - 64. - 1455-1461.
86. WHO, World Health Organization. European Health Report 2005.
87. World Health Organization. The World Health Report 2002: Reducing risks, Promoting healthy life. Geneva: World Health Organization, 2002. 22 p.
88. Albergel E., Tase M., Bohlender J. et al. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy // Am. J. Cardiol. -1995. - Vol. 75.-P.798-802.

V. Интернет-ресурсы.

1. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864010705769>
2. https://new-disser.ru/_avtoreferats/01004064275.pdf
3. <http://medical-diss.com/medicina/vnutriserdechnaya-gemodinamika-i-funktsionalnoe-sostoyanie-pochek-u-bolnyh-ibs-s-ag-i-ih-medikamentoznaya-korreksiya>
4. <https://www.minzdrav.uz/documentation/detail.php?ID=41771&version=contrast>
5. <https://www.dissercat.com/content/kardiorenalnye-vzaimootnosheniya-u-bolnykh-s-khronicheskimi-zabolevaniyami-pochek>
6. <https://www.dissercat.com/content/kardiorenalnye-vzaimootnosheniya-pri-arterialnoi-gipertenzii-u-bolnykh-vtorichnym-khroniches>
7. <https://www.dissercat.com/content/funktsionalnye-narusheniya-pochek-u-bolnykh-gipertonicheskoi-boleznyu>
8. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844017329286>
9. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510971302336X>
10. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299916304290>
11. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468024919302001>

12. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2013251418301408>
13. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0883944115005572>
14. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S003306201100017X>
15. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898114004847>