

Показатели диастолической функции левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от степени дисфункции почек и динамика их на фоне лечения

У.К. Камилова*, З.Д. Расулова, Н.А. Нуритдинов, Ш.Р. Ибабекова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан

Авторы

Камилова Умида Кабировна, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе РСНПМЦТ и МР, Ташкент, Узбекистан

Расулова Зулфия Дадаевна, д.м.н., старший научный сотрудник РСНПМЦТ и МР, Ташкент, Узбекистан

Нуритдинов Нуритдин Анварходжаевич, младший научный сотрудник РСНПМЦТ и МР, Ташкент, Узбекистан

Ибабекова Ширин Рустамовна, младший научный сотрудник, врач функциональной диагностики РСНПМЦТ и МР, Ташкент, Узбекистан

Цель. Изучить динамику показателей диастолической функции левого желудочка (ДФ ЛЖ) у больных с I–III функциональным классом (ФК) хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне лечения лизиноприлом и лозартаном в зависимости от степени дисфункции почек (ДП).

Материал и методы. Всего было обследовано 223 больных с ишемической болезнью сердца с I–III ФК ХСН исходно и через 6 месяцев лечения. Первую группу (I) составили 118 больных с I–III ФК ХСН, принимавшие в составе стандартной терапии — лизиноприл; вторую группу (II) — 105 больных с I–III ФК ХСН — лозартан, (средняя доза лизиноприла составила $7,8 \pm 2,6$, лозартана — $76,3 \pm 25,6$ мг/сут). Всем пациентам проводили: эхокардиографию с доплерографией, определяли расчетную скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD (pСКФ). Больные были распределены в зависимости от pСКФ: $30 < pСКФ \leq 60$ мл/мин/1,73 м² — 67 больных, и $pСКФ > 60$ мл/мин/1,73 м² — 156 больных.

Результаты. Анализ исходных показателей ДФ у больных ХСН выявил диастолическую дисфункцию (ДД) у 81,8% больных ХСН, с преобладанием нарушений по типу замедленной релаксации у 59,3% больных. Выявлена зависимость между показателями ДФ и pСКФ: у больных с $pСКФ \leq 60$ мл/мин/1,73 м² — скорость E на 6,8% ($p < 0,05$) была достоверно ниже, чем у больных с $pСКФ > 60$ мл/мин/1,73 м²; отмечена средняя положительная корреляционная зависимость между pСКФ и скоростью E. У больных после лечения отмечено улучшение ДФ ЛЖ с преимуществом в группе лозартана. У больных с $pСКФ \leq 60$ мл/мин/1,73 м² первой и второй группы на фоне лечения скорость E увеличилась на 14,8% и 15,7% ($p < 0,02$) соответственно;

у больных с рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м² отмечалась тенденция к увеличению E на 2,7% и 7,5% соответственно по сравнению с исходными показателями.

Заключение. ДД наблюдалась у 81,8% больных ХСН, с преобладанием нарушения по типу замедленной релаксации. Выявлена зависимость между показателями ДФ и рСКФ. У больных с I–III ФК ХСН после лечения было отмечено улучшение показателей ДФ ЛЖ с преимуществом в группе лозартана. У больных с рСКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² на фоне лечения в обеих группах больных отмечалось достоверное увеличение скорости E.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диастолическая функция левого желудочка, дисфункция почек.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 6.10.2018

Принята к публикации 16.11.2018

Left ventricular diastolic function characteristics in patients with chronic heart failure, in relation to the degree of chronic kidney disease, and their dynamics during treatment

Kamilova U.K., Rasulova Z.D., Nuritdinov N.A., Ibabekova Sh.R.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

Authors

Umila K. Kamilova, M.D., Ph.D. doctor of sciences, deputy director of scientific work of Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

Zulfia D. Rasulova, M.D., Ph.D. doctor of sciences, senior researcher of Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

Nuritdin A. Nuritdinov, junior researcher of Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

Shirin R. Ibabekova, M.D. sonographer, junior researcher, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

Objective. To study the dynamics of left ventricular diastolic function (LV DF) in patients with I–III functional classes (FC) of chronic heart failure (CHF) during lisinopril and losartan treatment, depending on stage of chronic kidney disease.

Material and methods. We examined 223 patients with coronary heart disease and I–III FC of CHF initially and after 6 months of treatment. The first group (I) contained 118 patients with I–III FC of CHF, who received lisinopril as a standard therapy, whereas the second group (II) received losartan, and included 105 patients with I–III FC of CHF (the average dose of lisinopril was 7.8 ± 2.6 , losartan — 76.3 ± 25.6 mg/day). All the patients underwent doppler echocardiography, glomerular filtration rate was quantified using MDRD formula (eGFR). Patients were divided into groups according to eGFR levels: $30 < eGFR \leq 60$ mL/min/1.73 m²—67 patients, and 156 patients with $eGFR > 60$ mL/min/1.73 m².

Results. The analysis of initial DF characteristics revealed diastolic dysfunction (DD) in 81.8% of patients with CHF, and in 59.3% of cases disturbances like delayed relaxation were prevalent. DF correlated with eGFR. Patients with $eGFR \leq 60$ mL/min/1.73 m² had significantly reduction of E-wave velocity by 6.8% ($p < 0.05$) compared to patients with $eGFR > 60$ mL/min/1.73 m²; there was a moderate positive correlation between eGFR and E-wave velocity. Patients improved their LV DF characteristics after treatment, with better results for losartan group. Patients of the first and second groups with $eGFR \leq 60$ mL/min/1.73 m² had an increase of E-wave velocity by 14.8% and 15.7% ($p < 0.02$), respectively; patients with $eGFR > 60$ mL/min/1.73 m² had a trend of E-wave increase by 2.7% and 7.5%, respectively, compared to baseline.

Conclusion. 81.8% of patients had DD with the prevalence of disturbances of delayed relaxation type. DF correlated with eGFR. Patients with I–III FC of CHF had an improvement of LV DF characteristics with better results for the group of losartan therapy. Patients of both groups with $eGFR \leq 60$ mL/min/1.73 m² had a significant increase of E-wave velocity during treatment.

Key words: chronic heart failure, left ventricle diastolic function, renal dysfunction.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Список сокращений

ГЛЖ	— гипертрофия левого желудочка
ДД	— диастолическая дисфункция
ДП	— дисфункция почек
ДФ	— диастолическая функция
Кр	— креатинин
Пик А	— максимальная скорость позднего наполнения предсердий
Пик Е	— максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка
рСКФ	— расчетная скорость клубочковой фильтрации
ФК	— функциональный класс
ХБП	— хроническая болезнь почек

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также одной из наиболее частых причин госпитализаций [1, 2]. Внимание ученых давно стала привлекать связь кардиальной и почечной патологии. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является прогностически неблагоприятным фактором при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3]. По данным ряда авторов изменение структурно-морфологических показателей миокарда левого желудочка (ЛЖ) зависят от функционального класса (ФК) ХСН и ренальной дисфункции, высокая частота диастолической дисфункции у больных с ХПН ожидаема, так как одной из основных причин ее развития является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), которая, как показали результаты ряда исследований, проведенных в нефрологических центрах Европы, Азии и Латинской Америки, наблюдается у половины додиализных больных с клиренсом креатинина 15–35 мл/мин [4]. По мере нарастания дисфункции почек (ДП) происходит уменьшение размеров, наиболее значительные изменения происходят в индексе массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), повышения частоты эксцентрической гипертрофии миокарда и усугубляются с развитием симптомов ХСН. Эксцентрическая гипертрофия ассоциировалась более высоким уровнем креатинина в сравнении с больными с нормальной геометрией [4, 5]. Хотя в последние годы стало понятно, что направленная на улучшение и поддержание функции почек терапия может улучшить прогноз у больных с ХСН [5, 6, 7], сравнительных исследований различных

ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ	— эхокардиография
DT	— время замедления скорости потока в фазу раннего наполнения левого желудочка (мс)
IVRT	— время изоволюметрического расслабления левого желудочка
LIFE	— Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study
MDRD	— Modification of Diet in Renal Disease Study
RENAAL	— Reduction of Endpoints in NIDDM with the All Antagonist Losartan

препаратов из групп, рекомендованных для лечения больных с ХСН и их влияние на диастолическую функцию сердца с учетом функции почек для данной категории больных ранее не проводилось и является актуальной задачей.

Целью данного исследования является: изучить взаимосвязь показателей диастолической функции ЛЖ (ДФ ЛЖ) и СКФ и оценить эффективность лизиноприла и лозартана на ДФ ЛЖ в зависимости от степени ХСН и ДП.

Материал и методы

Всего было обследовано 223 больных с ишемической болезнью сердца I–III ФК ХСН, обследованные исходно и через 6 месяцев лечения. Первую группу (I) составили 118 больных: с I ФК (28), II ФК (51) и III ФК ХСН (39 больных) — принимали на фоне стандартной терапии лизиноприл; вторую группу (II) — 105 больных: с I ФК (22), II ФК (49) и III ФК ХСН (34 больных), принимавшие в течение 6 месяцев в составе стандартной терапии лозартан, средняя доза лизиноприла составила 7,8±2,6 лозартана — 76,3±25,6 мг в сут). Средний возраст больных составил 62,3±5,6 лет. Больным в комплекс терапии входили: статины, антиагреганты, бисопролол, спиронолактон 25 мг в сутки, петлевые диуретики по показаниям. Всем пациентам проводились: эхокардиография (ЭхоКГ) с доплерографией с оценкой показателей ДФ ЛЖ [8]: максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (Е, м/с), максимальной скорости позднего наполнения предсердий (А, м/с), соотношения Е/А, удлинение времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT, мс), времени замедления скорости потока в фазу раннего наполнения левого желудочка (DT, мс), определяли

сывороточный креатинин (Кр) расчетным методом по формуле MDRD СКФ (рСКФ) [9, 10]. Также все больные были распределены на 2 группы в зависимости от расчетной СКФ (рСКФ): $30 < \text{рСКФ} \leq 60$ мл/мин/1,73 м²—67 больных (29 в I группе, 38 больных — во II группе), которые соответствуют 3 стадии ХБП, и $\text{рСКФ} > 60$ мл/мин/1,73 м² — 156 больных (89 больных — в 1 группе, 67 — во 2 группе).

Для статистической обработки данных использован программный пакет Microsoft Office Excel—2013, включая использование встроенных функций статистической обработки с помощью программы STATISTICA-6,0. Использовали методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (SD), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическую значимость полученных измерений при сравнении средних величин определяли по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса). За статистически значимые изменения приняли уровень достоверности $p < 0,05$. Для изучения зависимости между количественными переменными применяли корреляционный анализ с вычислением коэффициента линейной корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

Анализ исходных показателей ДФ у больных ХСН выявил диастолическую дисфункцию (ДД) у 81,8% больных ХСН со снижением показателей E, увеличением A ($p < 0,05$), отклонение от нормы соотношения E/A, увеличение времени IVRT ($p < 0,05$) по сравнению с показателями группы контроля. При этом I тип (замедленной релаксации) был зафиксирован у 59,3% (134 больных), II тип — (псевдонормальный)

у 19,5% (44), III тип (рестриктивный) — у 3,1% (7) больных. Исходные показатели ДФ ЛЖ у больных с I—III ФК ХСН в обеих группах были сопоставимы между собой.

Показатели ДФ ЛЖ у больных с I—III ФК ХСН представлены в таблице 1. Исходно скорость E у больных с I, II, III ФК ХСН составила $0,578 \pm 0,093$, $0,601 \pm 0,136$ и $0,684 \pm 0,372$ м/с соответственно с достоверным увеличением у больных с III ФК ХСН на 15,5% ($p < 0,05$) по сравнению с показателями I ФК ХСН; время IVRT составило $89,38 \pm 8,63$, $84,6 \pm 16,5$ и $84,03 \pm 14,17$ мс соответственно с достоверным уменьшением у больных с II и III ФК ХСН на 5,7% ($p < 0,05$) и 6,4% ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с показателями I ФК ХСН. Время DT у больных с I, II, III ФК составило $201,5 \pm 14,76$, $181,1 \pm 36,8$ и $177,15 \pm 42,88$ мс соответственно с достоверным уменьшением у больных со II и III ФК ХСН на 11,3% ($p < 0,001$) и 13,7% ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с показателями I ФК ХСН.

Анализ типов нарушения ДФ ЛЖ в обеих группах в зависимости от ФК ХСН показал, что у больных с I ФК ХСН нарушения ДФ были определены у 76% (38) больных обеих групп, при этом были определены только I тип (замедленной релаксации) — у 58% (29 больных) и II тип — (псевдонормальный) у 18% (9 больных). У больных с II ФК ХСН ДД была определена у 80% (80 больных) больных обеих групп: I тип (замедленной релаксации) — у 60% (60 больных), II тип — (псевдонормальный) у 19% (19 больных), III тип (рестриктивный) — у 2% (2 больных). У больных с III ФК ХСН ДД была определена у 81,2% (60 больных) больных обеих групп: I тип (замедленной релаксации) — у 60,3% (44 больных), II тип — (псевдонормальный) у 21,9% (16), III тип (рестриктивный) — у 6,8% (5 больных).

У больных первой и второй группы с $\text{рСКФ} \leq 60$ мл/мин/1,73 м² СКФ составила — $50,9 \pm 8,8$ и $52,7 \pm 7,3$ мл/мин/1,73 м² соответственно;

Таблица 1

Исходные показатели диастолической функции ЛЖ у больных с I—III ФК ХСН

Показатель	Всего больные с ХСН (n=223)			Всего больные с ХСН (n=223)		
	I ФК (n=50)	II ФК (n=100)	III ФК (n=73)	СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м ² (n=67)	СКФ > 60 мл/мин/1,73 м ² (n=156)	p
E, м/с	0,578±0,093	0,601±0,136	0,684±0,372*	57,8±9,03	61,7±13,4*	p<0,05
A, м/с	0,641±0,140	0,633±0,149	0,624±0,172	62,3±16,3	63,3±15,05	p>0,05
E/A	0,944±0,273	1,01±0,363	1,11±0,455*	0,946±0,385	1,036±0,397	p>0,05
IVRT, мс	89,38±8,63	84,6±16,5*	84,03±14,17*	86,3±12,98	85,04±14,97	p>0,05
DT, мс	201,5±14,76	181,1±36,8**	177,15±42,9**	187,3±37,21	183,0±35,8	p>0,05

* Достоверность $p < 0,05$ по сравнению с показателями больных с I ФК;

** 0,001

с $rСКФ \geq 60$ мл/мин/1,73 м²—79,6±14,8 и 76,96±14,1 мл/мин/1,73 м² соответственно. По уровню $rСКФ$ больные относились к 1–3 стадиям ХБП. 3 стадия ХБП: 54 (80,6%) больных с 3А стадией ХБП, 13 (19,4%) больных с 3Б стадией ХБП. Выявлена зависимость между показателями ДФ и $rСКФ$: у больных с $rСКФ \leq 60$ мл/мин/1,73 м²— скорость E на 6,8% ($p < 0,05$) была достоверно ниже по сравнению с этим показателем у больных с $rСКФ > 60$ мл/мин/1,73 м²; отмечена средняя положительная корреляционная зависимость в группах больных ХСН с $rСКФ \leq 60$ и $rСКФ > 60$ мл/мин/1,73 м² между $rСКФ$ и скоростью E — $r = 0,38$ и $r = 0,46$ соответственно.

У больных I группы с I и III ФК ХСН после лечения с лизиноприлом показатели ДФ имели тенденцию к улучшению данных показателей, не достигнув достоверных значений; со II ФК ХСН — достоверное увеличение E и E/A — на 12,6% ($p < 0,005$) и 19,6% ($p < 0,001$), уменьшение A — на 10,1% ($p < 0,02$) соответственно по сравнению с исходными показателями. У больных II группы с I ФК ХСН после лечения с лозартаном отмечено достоверное увеличение пика E и E/A — на 22,7% ($p < 0,001$) и 28,4% ($p < 0,001$), укорочении IVRT и DT — на 4,6% ($p < 0,01$) и 12,4% ($p < 0,001$); со II ФК уменьшение A — на 10,1% ($p < 0,05$); с III ФК ХСН увеличение E и уменьшение DT — на 12,6% ($p < 0,01$) и 12,7% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями. На фоне лечения отмечалось улучшение показателей пика E в обеих группах с $rСКФ \leq 60$ и $rСКФ > 60$ мл/мин/1,73 м². У больных с $rСКФ \leq 60$ мл/мин/1,73 м² первой и второй групп на фоне лечения скорость E увеличилась на 14,8% и 15,7% ($p < 0,02$) соответственно; у больных с $rСКФ > 60$ мл/мин/1,73 м² отмечалась тенденция к увеличению E на 2,7% и 7,5% соответственно по сравнению с исходными показателями.

Результаты наших исследований у больных с ХСН показали, что ДП выявилась на субклиническом этапе, когда у большинства больных нет клинических признаков почечной недостаточности. Считается, что при ХСН ДП развивается вследствие снижения сердечного выброса с последующим уменьшением наполнения артериального русла, почечной гипоперфузией, повышенным сопротивлением почечных сосудов, снижением почечного кровотока [11]. Однако в ряде исследований показано отсутствие четкой связи между показателями сократительной функции миокарда и маркерами ДП при ХСН [3]. Рядом авторов установлено, что преобладающим типом диастолической дисфункции у больных пожилого и старческого возраста

с диастолической СН является тип замедленной релаксации [12, 13]. При этом были также определены особенности структурно-функциональных нарушений сердца, зависящие от наличия ХБП. Установлено, что неблагоприятное влияние сниженной функции почек на течение ХСН обусловлено ухудшением ДФ, в частности, увеличением времени изоволюмического расслабления у больных с I–II ФК ХСН.

Снижение исходно высокого давления в гломерулах почек останавливает развитие гломерулосклероза, и этим обусловлено положительное влияние блокаторов РААС [14, 15]. Органопротективные и антиремоделирующие эффекты ИАПФ и АРА известны по результатам исследований (ORACLE-RF и др) [6]. Данные положительные свойства блокаторов РААС стали впервые предметом специального обсуждения после публикации результатов исследования LIFE, исследования RENAAL [10, 14].

Таким образом, у больных ХСН весьма важной является оценка взаимосвязи клинического течения заболевания, структурно-геометрических параметров и функционального состояния почек для раннего скрининга и прогнозирования течения заболевания и оптимизации лечения [16]. Вовлечение почек можно рассматривать, как важнейшую детерминанту прогрессирования ХСН, и оправданным представляется о значении сохранения почечной функции, как важной составляющей вторичной профилактики ХСН [5, 6, 17].

Заключение

Анализ исходных показателей ДФ у больных ХСН выявил ДД у 81,8% больных ХСН, с преобладанием нарушения по типу замедленной релаксации у 59,3% больных и увеличение числа больных с рестриктивным типом ДД у больных с III ФК ХСН. Выявлена зависимость между показателями ДФ — скорость E и $rСКФ$. У больных первой и второй группы с I–III ФК ХСН после 6-месячного лечения было отмечено улучшение показателей диастолической функции ЛЖ с преимуществом у больных в группе лозартана с I и III ФК ХСН. На фоне лечения у больных ХСН с $rСКФ \leq 60$ мл/мин/1,73 м² отмечено достоверное увеличение скорости E в обеих группах больных без статистически значимых различий.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература / References

1. Tereshchenko SN, Zhirov IV, Narusov O. Yu, Mareev YuV., et al. Diagnosis and treatment of chronic and acute heart failure. Clinical recommendations. *Cardiological bulletin*. 2016;2:23–33. Russian (Терещенко С.Н., Жилов И.В., Нарусов О.Ю., Мареев Ю.В. и др. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности. Клинические рекомендации. Кардиологический вестник. 2016;2:23–33).
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. *European Heart Journal*. 2016;37 (27): 2129–2200.
3. Akbari A, Clase CM, Acott P, Battistella M, et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for CKD Evaluation and Management. *Am J Kidney Dis*. 2015;65 (2): 177–205.
4. Shutov AM. Diastolic dysfunction in patients with chronic renal failure. *Nephrology and Dialysis*. 2002;4 (3): 195–201. Russian (Шутов А.М. Диастолическая дисфункция у больных с хронической почечной недостаточностью. Нефрология и диализ. 2002;4 (3): 195–201).
5. Mezhonov EM, Vyalkina Yu.A., Shalaev SV The prevalence of renal dysfunction and its effect on prognosis in patients with acute heart failure. *Heart failure*. 2017; 18 (2): 87–93. Russian (Межонов Е.М., Вялкина Ю.А., Шалаев С.В. Распространенность почечной дисфункции и ее влияние на прогноз у пациентов с острой сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность. 2017;18 (2): 87–93).
6. National recommendations. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardio-nephroprotection. Ed. V.S. Moiseeva, N.A. Mukhina. *Russian Cardiology Journal*. 2014, 8 (112): 7–37. Russian (Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Под ред. В.С. Моисеева, Н.А. Мухина. Российский кардиологический журнал. 2014;8 (112): 7–37).
7. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63 (5): 820–34.
8. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2016: doi:10.1093/ehjci/jew082.
9. Mula-Abed WAS, Al Rasadi K, Al-Riyami D. Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR): A Serum Creatinine-Based Test for the Detection of Chronic Kidney Disease and its Impact on Clinical Practice. *Oman Med J*. 2012;27 (2): 108–113.
10. Stevens LA, Li S, Kurella T, et al. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations: risk factors for and complications of CKD and mortality in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis*. 2011;57:S9–S16.
11. Damman K, Masson S, Hillege H, et al. Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol Heart Fail*. 2013;1:417–24.
12. Solovyov DA. Features of the geometry of the left ventricle in patients with metabolic syndrome and diastolic dysfunction by the type of relaxation disturbance. *The young scientist*. 2015;20:142–5. Russian (Соловьёв Д.А. Особенности геометрии левого желудочка у пациентов с метаболическим синдромом и диастолической дисфункцией по типу нарушения релаксации. Молодой ученый. 2015;20:142–5).
13. Marinina OS, Efremova OA, Kamyshnikova LA, Logvinenko SI, Pridatchina LS Diastolic dysfunction of the myocardium in patients with chronic heart failure of different genesis. *Scientific Result*. 2014, 1: 20–3. Russian (Маринина О.С., Ефремова О.А., Камышникова Л.А., Логвиненко С.И., Придатчина Л.С. Диастолическая дисфункция миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью различного генеза. Научный результат. 2014;1:20–3).
14. Polonsky VM. LIFE: new prospects for losartan. *Family medicine*. 2016; 6 (68): 70–4. Russian (Полонский В.М. Исследование LIFE: новые перспективы применения лозартана. Семейная медицина. 2016;6 (68): 70–4).
15. Arutyunov AG. ACE inhibitors in CHF: the validity of therapy when changing its goals. *Difficult patient*. 2014, 5: 1–8. Russian (Арутюнов А.Г. Ингибиторы АПФ при ХСН: обоснованность терапии при смене ее целей. Трудный пациент. 2014;5:1–8).
16. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014;63 (5): 713–735.
17. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–612.