

На правах рукописи

Киршина

Наталья Сергеевна

**ФОРМИРОВАНИЕ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЕЕ ДИНАМИКА В ХОДЕ
ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь – 2017

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор - д.м.н., профессор Н.С. Стрелков).

Научный руководитель -

доктор медицинских наук, профессор

Пименов Леонид Тимофеевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент, профессор
кафедры госпитальной терапии им. В. Г. Вогралика
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная
медицинская академия» Минздрава России

**Боровкова Наталья
Юрьевна**

доктор медицинских наук, профессор,
зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Минздрава России

**Шапошник Игорь
Иосифович**

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва).

Защита диссертации состоится «___» _____ 2017 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), с авторефератом - на сайте www.psm.ru, www.vak.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Минаева Наталия Витальевна

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Данные последних лет свидетельствуют о неуклонном росте числа больных, страдающих ХСН во всех странах (Боровкова Н.Ю. и соавт., 2015; Headenreich P.A. et al., 2011). Распространенность клинически выраженной ХСН в популяции остается значительной, в разных странах от нее страдает от 0,4 до 2 % населения и более (Душина А.Г., Либис Р.А., 2015; Taylor C.J. et al., 2012). Декомпенсация становится самой частой причиной госпитализации пожилых больных (Щекочихин Д.Ю. и соавт., 2012; Родюкова И.С., 2014; Шевченко И.В., Шаваров А.А., 2014).

Все большее внимание уделяется связи ХСН с поражением почек в рамках кардиоренального континуума: почки не только являются органом-мишенью сердечной недостаточности, а играют значительную роль в развитии и прогрессировании синдрома (Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., 2011; Николаев А.Ю., Ермоленко В.М., 2014; Кошкина Д.Е. и соавт., 2015; Klein L. et al., 2008; Ronco C. et al., 2008). Многие факторы, ассоциирующиеся с развитием ХБП, одновременно являются и традиционными сердечно - сосудистыми ФР (Мухин Н.А., Моисеев В.С., 2003; Гарсиа-Донаире Ж.А., Руилопе Л.М., 2013; Фомин В.В. и соавт., 2014; Искендеров Б.Г., Сисина О.Н., 2015; Nebert K. et al., 2010). С другой стороны, нетрадиционные факторы кардиоваскулярного риска (анемия, хроническое воспаление, оксидативный стресс, гиперурикемия и др.) ассоциируются, а возможно, причинно обусловлены прогрессирующей дисфункцией почек (Мухин Н.А. и соавт., 2004; Смирнов А.В. и соавт., 2008; Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., 2011; Gaffo A. et al., 2009).

Важной проблемой является своевременность выявления и терапии состояний, усугубляющих тяжесть ХСН, в частности, анемии (Кириченко А.А., 2014; Sandhu A. et al., 2010). Ее частота среди больных с ХСН составляет 10-30 % (Верткин А.Л. и соавт., 2012; Ефремова Е.В. и соавт., 2015; Van Deursen V.M., 2014). При тяжелой ХСН частота анемии может достигать 50-80% (Калюта Т.Ю. и соавт., 2013; Veghe C. et al., 2004).

Реализация эффектов большинства фармакопрепаратов, используемых для стандартного лечения ХСН, происходит с участием почек (Руденко Т.Е., Кутырина И.М., 2014). У ряда пациентов возникают серьезные клинические ситуации, обусловленные нарушением их элиминации, и одним из актуальных вопросов лечения ХСН является анализ влияния стандартной терапии на функцию почек (Арутюнов Г.П., 2008; Шилов Е.М. и соавт., 2012).

Степень разработанности темы исследования. Данные литературы недостаточно представляют распространенность и значимость ФР формирования дисфункции почек у больных с ХСН. Недостаточно изучена функция канальцевого аппарата нефрона, нет однозначного мнения о последовательности вовлечения в патологию его структур. Особенно интенсивно изучается сегодня взаимосвязь между ХСН и анемией. Частота анемии при ХСН, по данным авторов, колеблется в широких пределах. Противоречивы сведения о структуре анемических состояний у пациентов с ХСН. В литературе имеются единичные сведения о влиянии комплексной терапии ХСН на функцию почек. Изложенное выше определило выбор цели и задач настоящего исследования.

Целью исследования явилось комплексное изучение функционального состояния почек и анализ значимости ФР в формировании их патологии у больных ХСН для оптимизации лечения и прогноза.

Для реализации поставленной цели сформулированы следующие **задачи**:

1. Провести комплексную оценку функции почек у больных с ХСН, включая их суточное мониторирование и анализ значимости показателей в зависимости от функционального класса сердечной недостаточности;
2. Определить распространенность и значимость ФР в формировании почечной дисфункции у больных ХСН;
3. Исследовать распространенность и связь анемии с функциональным состоянием почек в зависимости от ФК ХСН;
4. Провести анализ «почечного ответа» стандартной терапии больных ХСН.

Научная новизна. Впервые изучен суточный профиль фильтрационной функции почек у больных ХСН. Нами выявлена декомпозиция суточного клиренса

эндогенного креатинина у больных I, II ФК и монотонный характер суточной кривой фильтрации у больных III - IV ФК ХСН.

Впервые у больных ХСН исследована активность в моче фермента НАГ - маркера поражения канальцевого аппарата почек в зависимости от ФК. Установлено, что уже на ранних этапах формирования ХСН регистрируется патология канальцев, предшествующая нарушениям клубочковой фильтрации.

Установлены неблагоприятные факторы, способствующие развитию почечной дисфункции, связанные с тяжестью ХСН. В их числе: метаболические ФР, доминирующие у больных I и II ФК; высокая (А2) альбуминурия, анемия, дислипидемия, нарушенная гликемия натощак, тахикардия - у пациентов III-IV ФК ХСН. Только в группе исследуемых III-IV ФК появляются пациенты с низким ИМТ; также у больных III-IV ФК ХСН роль ФР выполняет возраст (>60 лет) .

Стандартная терапия ХСН определяет значительное улучшение канальцевой функции у больных II-IV ФК, влияние терапии на фильтрационную функцию почек неоднозначно: нефропозитивный эффект (по данным определения сывороточного креатинина и СКФ) имеет место у пациентов II ФК, при I и III-IV ФК достоверная динамика исследуемых показателей отсутствовала. Нефронегативные реакции ни в одной из групп не зарегистрированы.

Теоретическая и практическая значимость работы. Обоснована целесообразность определения мочевого фермента НАГ - как маркера канальцевой дисфункции, более раннего признака патологии почек у больных ХСН; исследования суточного ритма фильтрации для оценки функционального почечного резерва.

Результаты работы определяют особую значимость для формирования дисфункции почек и прогноза ХСН таких ФР - как возраст, повышенный и сниженный ИМТ, дислипидемия, гиперурикемия, нарушения углеводного обмена, АГ, тахикардия, анемия. Перечисленные ФР должны учитываться, в первую очередь, при составлении схем индивидуальной фармакотерапии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При всех ФК ХСН выявлены нарушения суточного ритма фильтрационной функции: при I и II ФК происходит деформация кривой суточного клиренса эндогенного креатинина, характеризующаяся снижением СКФ в дневные и увеличением в ночные часы, при III-IV ФК кривая фильтрации отличается монотонным характером.
2. Ранним признаком поражения почек при ХСН является канальцевая дисфункция. Патология канальцев предшествует повреждению клубочковой системы.
3. Почечная дисфункция у больных I,II ФК ассоциируется, преимущественно, с метаболическими ФР, в то время как у больных III-IV ФК метаболические ФР дополняются высокой (A2) альбуминурией, анемией, тахикардией. В группе больных III-IV ФК ХСН появляются больные с низким ИМТ. Пожилой и старческий возраст имеет значение как ФР у больных III-IV ФК.
4. Распространенность анемии среди больных с ХСН составляет 31,1%. Уровень гемоглобина достоверно снижается по мере усугубления ФК ХСН. У 42,9% пациентов анемия была железодефицитной, у 1,8% - B12-дефицитная, у 55,3% больных причины анемии остались неуточненными.
5. Назначение стандартной терапии ХСН способствует улучшению канальцевой функции почек у больных II-IV ФК, влияние терапии на фильтрационную функцию почек неоднозначно.

Связь работы с научными программами. Работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России (№ государственной регистрации АААА-А16-116111610045-5). Тема утверждена на заседании Совета факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ГОУ ВПО ИГМА, протокол № 3 от 17.06.2008 года.

Специальность, которой соответствует диссертация. Диссертация посвящена комплексному изучению функционального состояния почек и анализу значимости ФР в формировании их дисфункции у больных ХСН для оптимизации лечения и

прогноза. Она соответствует специальности 14.01.05 - кардиология (содержание пунктов 3, 5, 13, 14 из Паспорта специальности).

Личное участие автора выразилось в определении основной идеи исследования, формировании цели и задач, разработке методов его выполнения. Автор лично вела клиническое наблюдение пациентов, осуществляла расчеты и интерпретацию данных лабораторных и инструментальных исследований, проводила их анализ с учетом литературных сведений, выполняла статистическую обработку результатов, готовила публикации, лично написала и оформила диссертацию.

Внедрение результатов исследования. Предложенные методы диагностики дисфункции почек при ХСН внедрены в работу кардиологических и терапевтических отделений БУЗ УР «ГКБ №9 МЗ УР», БУЗ УР «ГП №10 МЗ УР», БУЗ УР «ГКБ №1 МЗ УР», БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР» (г. Ижевск), в учебный процесс на кафедре врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. На основании материала настоящей диссертации разработано информационное письмо, утвержденное Министерством здравоохранения Удмуртской Республики.

Публикации. По материалам исследования опубликовано 7 печатных работ, из которых 3 - статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертаций по медицине. Издано информационное письмо «Факторы риска и этапы формирования кардиоренального синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью: диагностика и лечение».

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность полученных в ходе исследования результатов обусловлена достаточным объемом выборки, применением современных методов исследования, использованием необходимых методов статистического анализа для обработки полученных результатов.

Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на II Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2007), на заседаниях Республиканского общества терапевтов (2012, 2013, 2014, 2015 г.г.), а также на клинических конференциях кафедр врача общей практики и внутренних болезней

с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП, поликлинической и госпитальной терапии, внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России и врачей БУЗ УР «ГКБ №9 МЗ УР» в 2006-2016 гг.

Структура и объем диссертации. Диссертация представляет собой рукопись объемом 161 лист машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 389 источников, из которых 249 иностранных. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 17 рисунками.

Материал и методы исследования

Для решения поставленных в работе цели и задач проведено углубленное обследование 167 больных (146 - женщин и 21 - мужчина, средний возраст - $60,9 \pm 11,4$ лет) ХСН IIА стадии по Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко I-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA, 1964). ХСН диагностировали и оценивали согласно Национальным Рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр, 2009). Больные поступали на госпитализацию в плановом порядке в терапевтические отделения №1 и №2 ГКБ №9 г. Ижевска Удмуртской Республики за период 2005-2010 гг. Пациенты II-IV ФК госпитализировались в связи с прогрессированием ХСН, I ФК (имеющие стабильную СН) были приглашены для участия в исследовании на основании анализа амбулаторных карт и физикального обследования. Причинами ХСН у больных были: ишемическая болезнь сердца (ИБС) + АГ – 89 больных (53,3%), ИБС – 30 больных (18%), АГ – 48 больных (28,7%).

Критерии включения в исследование: 1) наличие симптомов и признаков СН в покое или при физической нагрузке; 2) наличие признаков систолической и/или диастолической дисфункции миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии (ЭхоКГ); 3) возраст старше 18 лет.

Диагноз ХСН устанавливали на основании характерных симптомов: быстрой утомляемости - 125 больных (74,9%), одышки - 105 больных (62,9%), сердцебиения - 84 больных (50,3%), ортопноэ - 3 больных (1,8%), ночного кашля

- 22 больных (13,2%); клинических признаков: тахикардии - 37 больных (22,2%), нерегулярного пульса - 32 больных (19,2%), смещения верхушечного толчка влево - 40 больных (24%), хрипов в легких - 22 больных (13,2%), укорочения перкуторного звука в нижних отделах легких - 22 больных (13,2%), тахипноэ - 3 больных (1,8%), данных рентгенограмм органов грудной клетки (застой в легких) - у 147 больных (88%); признаков дисфункции миокарда левого желудочка по данным ЭхоКГ: систолической дисфункции левого желудочка - 20 больных (12%), диастолической дисфункции - 133 больных (79,6%), систолической и диастолической дисфункции левого желудочка - 14 больных (8,4%).

Критериями исключения из исследования являлись острая декомпенсация сердечной недостаточности, симптоматическая АГ, клапанные пороки сердца (врожденные и приобретенные), фибрилляция предсердий, первичная патология почек, эндокринная, аутоиммунная, онкологическая патологии, беременность и кормление грудью, острые воспалительные заболевания.

Все обследуемые были разделены на группы в зависимости от ФК ХСН по классификации NYHA (1964). Первую группу составили больные с I ФК ХСН - 44 человека (средний возраст - $51,9 \pm 6,8$ лет), 62 больных имели II ФК (2 группа, возраст - $59,5 \pm 12,3$ лет), 61 больной - III-IV ФК (3 группа, возраст - $66,1 \pm 10,4$ лет). Этиология ХСН в зависимости от ФК представлена в таблице 1. Группу сравнения составили 20 практически здоровых лиц (средний возраст - $55,2 \pm 8,3$ лет).

Таблица 1 - Этиологическая структура ХСН в зависимости от функционального класса

Этиологические группы	По ХСН в целом, n=167		ХСН I ФК, n=44		ХСН II ФК, n=62		ХСН III-IV ФК, n=61	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
АГ+ИБС	89	53,3	15	34,1	44	71	30	49,2
АГ	48	28,7	26	59,1	14	22,6	8	13,1
ИБС	30	18	3	6,8	4	6,4	23	37,7

Во время госпитального периода все пациенты получали базисную терапию ХСН на основе современных рекомендаций (2009) за исключением непереносимости препаратов или противопоказаний к их применению. Индивидуальные дозы препаратов были оттитрованы с начальных до максимально переносимых или целевых. При I ФК у 13 человек ($92,9 \pm 2,4\%$) в программу лечения включались иАПФ. Одному пациенту препарат этой группы не был назначен в связи с исходной гипотензией. У 5 пациентов ($35,7 \pm 1,3\%$) - β -блокаторы и у 8 больных ($57,1 \pm 1,4\%$) - диуретики назначались в составе комбинированной антигипертензивной терапии в качестве второго и/или третьего препарата. При II ФК иАПФ получали 20 человек (100%), 17 пациентов ($84,2 \pm 1,5\%$) - β -блокаторы, 15 больных ($78,9 \pm 2,3\%$) - диуретики. Трое пациентов не принимали β -блокаторы: одному препарат этой группы не был назначен в связи с наличием тяжелого облитерирующего эндартериита, у двоих развился побочный эффект на фоне лечения, потребовавший отмены препарата (развитие симптомной гипотонии). При III-IV ФК 7 человек ($77,8\% \pm 1,8\%$) получали иАПФ, 6 пациентов ($66,7\% \pm 1,2\%$) - β -блокаторы, 6 больных ($66,7\% \pm 1,2\%$) - спиронолактон в дозе 25-50 мг/сут, 7 больных ($77,8\% \pm 1,8\%$) - диуретики. Двоим пациентам не были назначены иАПФ в связи с исходной гипотензией. Трое пациентов не принимали β -блокаторы: в связи с развитием симптомной гипотонии при присоединении их к иАПФ (двое больных), обострением симптомов ХСН (один пациент). Трое больных не принимали спиронолактон, так как симптомы СН были купированы на фоне лечения иАПФ и β -блокаторами. Пациентам II и III-IV ФК ХСН диуретики назначались при наличии признаков застоя. Определялась расчетная суммарная доза диуретиков. Учитывая способность отдельных препаратов выводить Na^+ , 25 мг гидрохлортиазида приравнивались к 1 ед.; 40 мг фуросемида - к 2 ед.; 250 мг ацетазоламида - к 0,5 ед.; 25 мг спиронолактона - к 0,33 ед. При комбинированной диуретической терапии полученные коэффициенты суммировались.

Все включенные в исследование больные обследовались дважды: до и после 3-х недельного курса лечения. «Ренальный эффект» базисной терапии ХСН

оценивали по динамике уровня сывороточного креатинина, СКФ и активности фермента НАГ.

Работа прошла экспертную оценку этического комитета ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Согласно п. 4.6.1. приказа №163 (ОСТ 91500.14.0001-2002) МЗ РФ работа велась на основе информированного добровольного согласия пациентов с соблюдением принципов биомедицинской этики согласно дизайну исследования (рисунок 1).



Рисунок 1. Дизайн исследования

Комплексное обследование включало в себя: сбор анамнестических данных, расчет ИМТ, определение показателей липидограммы, оценку уровня МК в сыворотке крови и моче, креатинина и глюкозы в сыворотке крови, определение АД и ЧСС в покое. Фильтрационную функцию почек оценивали по двум методам: клиренсу эндогенного креатинина (по пробе Реберга-Тареева) и расчетным методом - по формуле Кокрофта-Голта, стандартизированных на площадь поверхности тела пациента. Определяли суточный ритм фильтрации, вычисляя СКФ по клиренсу эндогенного креатинина 8 раз в течение суток за каждые 3 часа, рассчитывали также средние значения СКФ в дневные и ночные часы. Нарушения функции почек диагностировали согласно NKF K/DOQI, Guidelines (2002) и Национальным Рекомендациям по ХБП: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению (2012).

У всех больных определяли уровень альбуминурии с помощью набора реактивов для количественного определения альбуминов в моче (Microalbuminuria Assay «Orion Diagnostica»).

Активность НАГ определяли в утренней порции мочи - как показателя функционального состояния канальцев. НАГ отделяли от ее ингибиторов путем адсорбции молекул фермента на хитине, построенного из остатков N-ацетил- β -D-глюкозамина. Об активности НАГ судили по количеству 4-нитрофенола (4-нитро-1-оксибензол), образуемого при ферментативном расщеплении 4-нитрофенил-N-ацетил- β -D-глюкозамина (Шараев П.Н. и соавт., 2004).

Производили учет СД, вычисляя средние показатели минутного диуреза в дневные и ночные часы, расчет отношений дневной диурез/ночной диурез (ДД/НД), оценивали диапазон колебаний относительной плотности мочи по данным пробы С.С. Зимницкого.

Для диагностики анемии использовали критерии, предложенные экспертами ВОЗ (1968) – концентрация гемоглобина (Hb) менее 120 г/л для женщин и менее 130 г/л для мужчин. Оценивали показатели обмена железа - СЖ, ОЖСС и КНТ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием стандартных пакетов программы «Statistica 6.0» StatSoft USA.

Определяли среднюю арифметическую (M), стандартную ошибку средней арифметической (m). Оценку значимости различий средних арифметических проводили с использованием критерия Стьюдента (t) и уровня значимости (p). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выяснения зависимости между показателями применяли корреляционный анализ (r).

Результаты исследований

Как видно из таблицы 2, у больных ХСН по мере нарастания ФК происходит достоверное повышение в моче уровня НАГ - раннего маркера канальцевой дисфункции.

Таблица 2 - Активность N-ацетил-β-D-гексозаминидазы в суточной моче

Группы обследованных	По ХСН в целом, n= 77	ХСН I ФК, n=22	ХСН II ФК, n=45	ХСН III-IV ФК, n=10	Группа сравнения, n=17
НАГ, мкмоль/час на 1 ммоль креатинина	90,5±32,1	74,4±27,1*	92,3±38,9**	124,5±46,3 ***	39,8±4,6

Примечание: статистическая значимость различий с группой сравнения -

* - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$.

Повышение уровня НАГ в моче сопровождалось повышением уровня сывороточного креатинина ($r=0,51$; $p < 0,001$).

Таким образом, у больных ХСН установлена достоверная дисфункция канальцев. Эти изменения, по нашему мнению, несомненно свидетельствуют о нарастающем повреждении канальцевого аппарата почек по мере усугубления сердечной недостаточности. Достоверное повышение активности НАГ в моче наблюдается уже у пациентов I ФК, что позволяет отнести установленные сдвиги к маркерам раннего поражения канальцевого аппарата почек при ХСН.

Достоверное повышение содержания альбумина в моче, по отношению к показателям группы сравнения, наблюдалось только у больных ХСН III-IV ФК. С увеличением ФК ХСН растет число больных с высокой (A2) альбуминурией и нарастают средние значения альбуминурии. Очень высокий (A3) и нефротический (A3) уровни альбуминурии не выявлялись ни у одного больного. По группе больных ХСН в целом высокая (A2) альбуминурия выявлялась у 24%. У больных

с высокой (А2) альбуминурией, в сравнении с пациентами с оптимальным (А0) уровнем альбуминурии, наблюдаются более низкие значения СКФ, в частности, среди них достоверно чаще выявляются значения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². У 13 больных (73,7±1,3%) с оптимальным (А0) уровнем альбуминурии фиксируются разнонаправленные отклонения показателей СКФ от нормальных значений (снижение - СКФ < 90 мл/мин/1,73 м² или гиперфльтрация - СКФ > 140 мл/мин/1,73 м²). Таким образом, повышение альбуминурии или отклонение показателей СКФ от нормальных значений могут наблюдаться изолированно. Хотя считается, что гиперальбуминурия, как ранний маркер дисфункции почек, должна опережать снижение СКФ и для выявления дисфункции почек достаточно теста на альбуминурию (Антонова Т. Н. и соавт., 2011; Швецов М. Ю., 2014).

Итак, у больных ХСН имеет место достоверное повышение активности НАГ в моче уже при I ФК ХСН, а достоверная гиперальбуминурия определяется только у больных с III-IV ФК. Эти факты также свидетельствуют в пользу опережающего повреждения канальцев относительно клубочковой системы.

При оценке фильтрационной функции почек расчетным методом по формуле Кокрофта-Голта, стандартизованной на площадь поверхности тела, выявлено достоверное снижение значений базальной СКФ у больных II, III-IV ФК. Иными словами, СКФ статистически значимо снижается при усугублении тяжести ФК ХСН. Снижение клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин/1,73 м² отмечалось при I ФК у 59,4±8,7% (44 человека), при II ФК - у 77,6±5,5% (62 пациента) и у 87,5±6,8% (61 больной) с III-IV ФК (различие между I и II ФК, а также между I и III-IV ФК достоверно; $p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно). Только у пациентов с I ФК ХСН выявлен синдром базальной гиперфльтрации (значения СКФ > 140 мл/мин/1,73 м²). Указанный феномен косвенно свидетельствует о том, что все нефроны функционируют на пределе своих возможностей, являясь одним из ведущих факторов в прогрессировании дисфункции почек (Мухин Н. А., 2010; Новикова М.С. и соавт., 2010). При анализе суточного ритма фильтрационной функции выявлено снижение СКФ в дневное время у больных всех ФК. Снижение СКФ в ночное время наблюдается только у пациентов III-IV ФК, суточная кривая

фльтрации приобретает монотонный характер (таблица 3). Обнаружены значимые отличия по степени снижения СКФ в ночные часы у больных I, II ФК и III-IV ФК. Изложенное несомненно свидетельствует о снижении компенсаторного резерва почек при прогрессировании ХСН.

Таблица 3 - Суточный ритм фильтрационной функции почек у больных с ХСН

Группы обследованных	Клубочковая фильтрация (мл/мин/1,73 м ²)		
	В дневные часы	В ночные часы	В течение суток
Группа сравнения, n=17	86,4±6,3	83,3±4,9	84,1±5,4
ХСН I ФК, n=44	66,4±3,1**	80,5±3,6	73,5±2,7
ХСН II ФК, n=45	60,6±2,2***	79,0±3,7	69,9±2,4*
ХСН III-IV ФК, n=22	56,2±2,8***	65,2±3,4**	60,7±2,6***

Примечание: статистическая значимость различий с группой сравнения -

* - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$.

Достоверное повышение среднего уровня сывороточного креатинина, но в пределах референсных значений, против среднего значения в группе сравнения, наблюдается у пациентов II, III-IV ФК. У большинства больных, несмотря на нормальный уровень сывороточного креатинина, регистрируется снижение клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин/1,73 м².

Изучение СД выявило, что олигурия с преимущественным снижением ДД имеет место уже при «низких» (I, II) ФК ХСН. Никтурия - признак дисфункции почек у пациентов I и II ФК, исчезающий при III-IV ФК ХСН, когда показатели диуреза в дневные и ночные часы равнозначны.

Несмотря на увеличение числа больных с изостенурией, по мере усугубления ФК ХСН, статистическая достоверность изменений показателя при анализе между группами не обнаружена.

Результаты исследования значимости ФР показали следующее. Число пациентов старше 60 лет увеличивается по мере нарастания ФК ХСН. У больных старше 60 лет регистрируются достоверно низкая СКФ и более высокие показатели креатининемии. Иными словами, возраст пациента старше 60 лет является одним из значимых ФР, формирующих дисфункцию почек при ХСН.

Из всей группы больных с ХСН 45 человек ($72,6 \pm 5,7\%$) имели ИМТ более 25 кг/м^2 (из них на долю ожирения приходится $75,6 \pm 6,4\%$ - 34 человека), у 2 человек ($3,2 \pm 2,2\%$) определялось снижение ИМТ. Уменьшение числа больных с нормальным ИМТ происходит при усугублении ФК ХСН. Средние значения ИМТ имели наибольшие значения у больных I и II ФК. От I ФК до II ФК увеличивается число пациентов с ожирением, при усугублении ФК (III-IV ФК) число пациентов с ожирением уменьшается, появляются пациенты со сниженным ИМТ. Отметим также, что у больных с пониженным питанием (средний ИМТ= $17,2 \pm 0,7 \text{ кг/м}^2$) наблюдаются низкие значения СКФ (менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$). Обнаружена сильная прямая связь ИМТ с уровнем СКФ по группе ХСН в целом. В этом плане интересны данные, иллюстрирующие связь развития гломерулосклероза при ожирении с гиперфльтрацией (Арутюнов Г. П., Оганезова Л. Г., 2009; Verani R.R., Grone E.F., 2009). Таким образом, можно считать, что неблагоприятное влияние на функцию почек у больных ХСН имеют и низкие и высокие ИМТ.

ГХС выявлена у $61,3 \pm 6,2\%$ больных (25 человек) по группе ХСН в целом. У большинства больных определяется легкая ГХС. Дислиппротеидемия наблюдается у больных ХСН всех ФК. Так, при I ФК выявлен повышенный уровень ЛПНП, при II ФК - сочетание ГХС с повышением содержания ЛПНП, триглицеридов и снижением ЛПВП. Однако при III-IV ФК наблюдается нормализация уровня общего ХС в крови, но параллельно снижается уровень ЛПВП и нарастает уровень ЛПНП. Снижение синтеза ХС у больных III-IV ФК исследователи связывают с прогрессированием синдрома системного воспаления и развитием окислительного стресса (Смирнов А.В. и соавт., 2005). В группе лиц с ГХС явно выше частота СКФ менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$. При повышении значений ЛПНП растет уровень креатинина крови ($r=0,60$; $p=0,037$).

Частота бессимптомной гиперурикемии по всей группе наблюдения составила $17 \pm 5,5\%$ (8 больных). Средние показатели урикемии оказались наибольшими у больных II ФК ХСН, а при усугублении ФК происходит снижение уровня МК в крови. Меньшие средние значения МК в крови, по сравнению с пациентами II ФК, наблюдались также у больных I ФК ХСН. В основе

полученных результатов лежит, по-видимому, известная связь гиперурикемии с метаболическим синдромом (Искендеров Б.Г., Сисина О.Н., 2015; Li N. F. et al., 2009). Интересен тот факт, что при наличии гиперурикемии регистрируются более высокие показатели СКФ. Корреляционный анализ выявил тенденцию к достоверности между уровнем МК в крови и уровнем СКФ (прямая связь, $p=0,07$; $0,05 < p < 0,1$). Исследователями продемонстрировано наличие взаимосвязи между урикемией и окружностью талии - признаком абдоминального ожирения (Мухин Н.А., 2010; Indraratna P.L. et al., 2009). Гиперфилтрация в нефроне, в свою очередь, связана с ожирением (Новикова М.С. и соавт., 2010). У 2 больных ($15,4 \pm 0,6\%$) концентрация МК в моче была снижена одновременно с повышением концентрации МК в крови, вероятно, вследствие снижения способности почек экскретировать МК (Мухин Н.А., 2005).

Достоверное повышение средней гликемии, но в пределах референсных значений, у больных с ХСН (по отношению к группе сравнения) определяется только при II-IV ФК. Больные ХСН с нарушенной гликемией натощак (гликемия более $6,1$ ммоль/л) имеют более низкие значения СКФ, у них чаще (в $71,4 \pm 17,1\%$ случаев против $44,8 \pm 9,2\%$ при нормогликемии) выявляется СКФ менее 60 мл/мин / $1,73$ м².

Распространенность АГ среди больных с ХСН составила $74,1 \pm 5,9\%$ (40 человек). У большинства больных с АГ уровень АД соответствовал АГ III степени. Частота АГ уменьшается по мере усугубления ФК. У больных III-IV ФК выявлено снижение средних значений и САД и ДАД, а также показателя среднего гемодинамического АД. Различие достоверно по среднему САД и среднему ДАД между показателями у пациентов I, II ФК и III-IV ФК. По мере снижения СКФ уменьшается число пациентов с АГ ($p < 0,05$), высокое среднее гемодинамическое АД сочетается с более высоким уровнем сывороточного креатинина ($r=0,82$; $p=0,046$), низкое ДАД коррелирует со снижением СКФ ($r=0,5$; $p=0,03$).

Наиболее высокая ЧСС покоя установлена у пациентов с III-IV ФК ХСН. По мере прогрессирования ФК ХСН наблюдается увеличение числа больных с

ЧСС более 80 уд/мин в покое. Найдена значимая обратная связь средней силы ЧСС покоя с уровнем СКФ.

Анемию мы установили в $31,1 \pm 3,6\%$ (56 человек) случаев. При нарастании ФК происходит достоверное снижение среднего уровня Hb: со 134,3 г/л при I ФК до 115,3 г/л у лиц с III-IV ФК, а также увеличение числа больных с уровнем Hb менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин. В большинстве случаев речь идет о легкой степени анемии. У $42,9 \pm 1,6\%$ пациентов (24 человека) анемия была расценена нами как железодефицитная, у $1,8 \pm 0,2\%$ ($n=1$) - B12-дефицитная. Почти у половины пациентов ($55,3 \pm 5,3\%$; $n=31$) причины снижения уровня Hb оставались неуточненными. Анемия у обследованных больных характеризовалась снижением количества эритроцитов крови, содержания в плазме крови железа, снижением сывороточной способности к связыванию железа и насыщения трансферрина железом. Пациенты с анемией входили в группы более тяжелых ФК, были старше по возрасту, в сравнении с пациентами без анемии. Установлена обратная корреляция между уровнем Hb и ФК ХСН, возрастом пациентов ($r=-0,47$; $p<0,001$, $r=-0,18$; $p<0,05$ соответственно): чем выше ФК, тем чаще у пациентов определяется Hb ниже 120 г/л у женщин и 130 г/л – у мужчин; чем старше пациент, тем ниже уровень Hb в крови. Достоверных различий по СКФ у пациентов с анемией и без анемии выявлено не было. Исследователи считают, что анемия, обусловленная снижением выработки эритропоэтина, развивается у пациентов с СКФ менее 35-40 мл/мин (Anker S.D., 2009). В нашей работе средняя СКФ у пациентов с анемией по группе ХСН в целом составила $67,4 \pm 18,4$ мл/мин/1,73 м², что с большой долей вероятности позволяет исключить из группы причинных факторов снижение синтеза эритропоэтина почкой. О связи анемии со степенью дисфункции почек у больных с ХСН свидетельствует наличие обратной корреляции между уровнем Hb и содержанием креатинина крови ($r=-0,35$; $p<0,01$), т.е., при снижении концентрации Hb нарастает уровень сывороточного креатинина. У пациентов без анемии установлено, что чем выше уровень Hb, тем выше показатели креатинина сыворотки ($r=0,36$; $p<0,001$), рисунок 2.

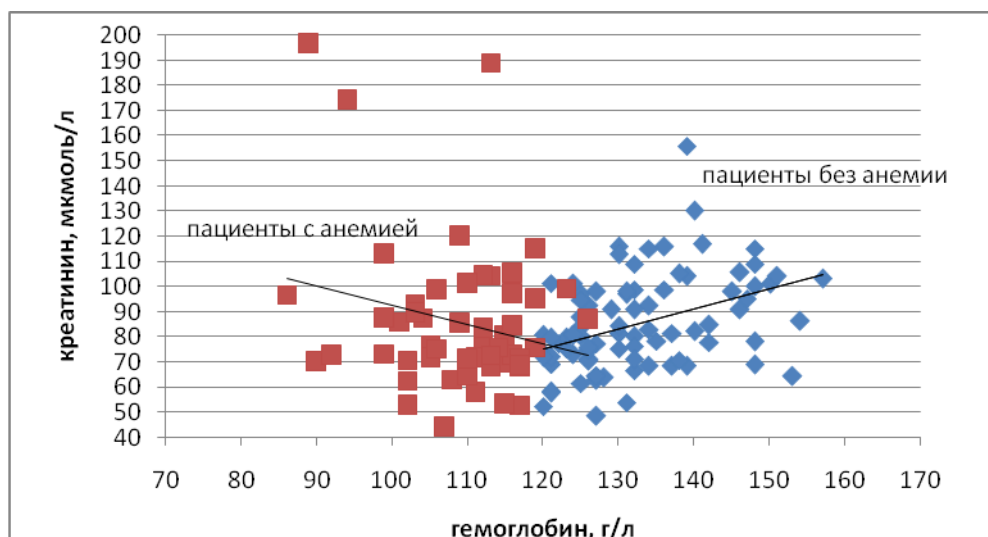


Рисунок 2 - Корреляция между уровнем гемоглобина и креатинином крови у больных ХСН с наличием анемии и больных без анемии

Иными словами, повышенный уровень креатинина сыворотки встречается в двух случаях – или при повышенном или при пониженном уровне Нв. Это проявляется U-образной взаимосвязью между уровнем Нв и уровнем креатинина крови (рисунок 3).

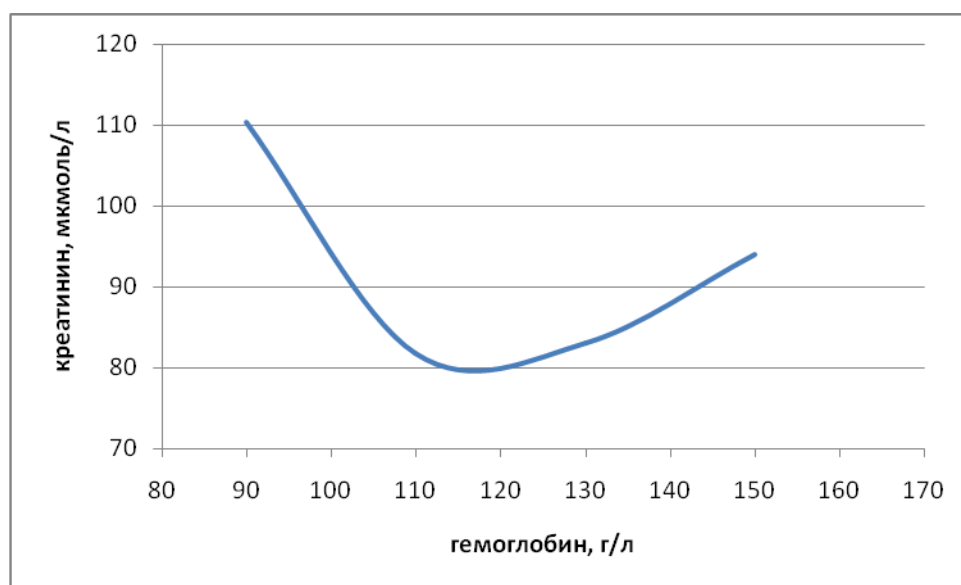


Рисунок 3 - Характеристика корреляции между уровнем гемоглобина и креатинином крови у больных ХСН

Известно, что реализация эффектов большинства фармакопрепаратов, входящих в стандарты лечения ХСН, происходит с участием почек (Руденко Т.Е.,

Кутырина И.М., 2014). У пациентов с ХСН нарушается мочевая экскреция ряда препаратов: иАПФ, антагонистов АП – имеющих двойной путь экскреции, сердечных гликозидов (Шилов Е.М. и соавт., 2012). С этих позиций одним из основных вопросов, касающихся эффективности и безопасности лечения ХСН, является функция почек. Однако специальные исследования именно комплексной стандартной терапии на функцию почек при ХСН единичны. В лечении наблюдаемых нами больных ХСН I ФК для нейрогормональной блокады использовался один препарат - из группы иАПФ, при II ФК - два препарата (иАПФ и β -адреноблокатор), при III-IV ФК - тройная нейрогормональная блокада: препараты из групп иАПФ, β -адреноблокаторов и антагонистов альдостерона. По мере нарастания ФК чаще назначались диуретические препараты, увеличивалось их количество, нарастала суммарная доза.

С учетом влияния лечения на фильтрационную функцию почек исследуемые были разделены на две группы. В первую группу мы включили больных, у которых на фоне лечения ХСН наблюдалось снижение сывороточного креатинина и повышение СКФ. Вторая группа состояла из пациентов, у которых терапия ХСН вела к снижению СКФ и к повышению сывороточного креатинина. У больных 1-й группы достоверное снижение сывороточного креатинина и повышение СКФ с тенденцией к достоверности (мы обозначили эти сдвиги как нефропозитивный эффект) на фоне лечения наблюдалось при II ФК ХСН. У больных I и III-IV ФК достоверного улучшения функции почек через 3 недели терапии выявлено не было. Вполне вероятно, что у больных I ФК это тот максимум, который можно получить от терапии таких «сохранных» пациентов. Пациенты III-IV ФК имеют более тяжелую дисфункцию почек, они старше по возрасту. Известно, что возраст является самостоятельным фактором ухудшения функции почек (Николаев А.Ю., Ермоленко В.М., 2014; Фомин В.В. и соавт., 2014; Zhang Q.L. et al., 2012) и, как было показано нами выше, на фоне ХСН, в частности. У больных 2-й группы нефронегативный эффект (то есть достоверное повышение сывороточного креатинина и снижение СКФ) через 3 недели терапии отсутствовал, причем независимо от ФК ХСН. Терапия ХСН способствует

улучшению канальцевой функции, что проявляется снижением активности НАГ в моче (таблица 4), и уменьшением числа больных с исходно высокими значениями фермента.

Таблица 4 - Динамика активности N-ацетил- β -D-гексозаминидазы в моче у больных с ХСН до и после лечения

ФК ХСН	До лечения	После лечения	P
I ФК, n=15	74,4 \pm 47,1	61,5 \pm 47,1	0,61
II ФК, n=20	92,3 \pm 48,9	62,6 \pm 37,5	0,03
III-IV ФК, n=12	124,5 \pm 86,3	73,2 \pm 39,2	0,02

Таким образом, терапия ХСН должна носить не только дифференцированный характер, но и сопровождаться мониторингом функции почек. В схему последнего необходимо включать анализ СКФ, креатинина крови и мочевого фермента - НАГ.

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются, во-первых, в исследовании «ренального эффекта» схем комплексного лечения больных в зависимости от ФК ХСН. До сих пор подобные исследования проводились по каждому препарату в отдельности. Во-вторых, не исследована проблема возможного острого почечного повреждения как при декомпенсации ХСН, так и в динамике комплексного лечения последней.

Выводы

1. Ранним признаком нарушения функционального состояния почек у больных ХСН является дисфункция канальцев, о чем свидетельствует опережающее другие отклонения повышение содержания в моче НАГ. У больных ХСН канальцевое поражение предшествует повреждению клубочков: повышение активности НАГ имеет место у больных ХСН I ФК, достоверная высокая (A2) альбуминурия установлена только у больных с III-IV ФК ХСН. Гиперальбуминурия и фильтрационная дисфункция взаимно независимы.
2. Нарушения фильтрационной функции почек проявляются, в первую очередь, изменениями суточного ритма фильтрации. У больных с I и II ФК СКФ

снижается в дневные и увеличивается в ночные часы по отношению к группе сравнения. У больных с III-IV ФК суточная кривая фильтрации отличается монотонным характером: определяется сходное снижение СКФ в дневные и ночные часы. В соответствии с декомпозицией суточного клиренса эндогенного креатинина меняется диуретическая функция почек. По мере нарастания ФК ХСН снижается базальная СКФ.

3. Почечная дисфункция у больных ХСН I, II ФК ассоциируется с совокупностью метаболических нарушений: ожирением, АГ, повышением уровня ЛПНП; у пациентов II ФК присоединяются гиперхолестеринемия, гиперурикемия, гипертриглицеридемия, снижение уровня ЛПВП, нарушенная гликемия натощак. У больных III-IV ФК группу метаболических ФР дополняют высокая (A2) альбуминурия, анемия, тахикардия. Только в группе больных III-IV ФК ХСН появляются больные с низким ИМТ. В этой же группе как ФР выступает возрастной критерий (старше 60 лет).
4. Установлено, что наиболее низкие или высокие значения Hb сопровождаются более высокой креатининемией, что графически проявляется U-образной зависимостью между концентрацией Hb и уровнем сывороточного креатинина.
5. Стандартная терапия ХСН способствует улучшению канальцевой функции почек, что проявляется достоверным снижением активности НАГ в моче у больных II-IV ФК ХСН. На фоне терапии ХСН происходит снижение содержания в плазме крови креатинина и повышение СКФ у пациентов II ФК, то есть прослеживается нефропозитивный эффект. У больных I и III-IV ФК достоверная динамика исследуемых показателей отсутствовала, но при этом нефронегативного эффекта ни в одной из групп не выявлялось.

Практические рекомендации

1. Всем больным с ХСН необходимо проводить оценку функционального состояния почек в целях:
 - 1) своевременного выявления повреждения почек, определения прогноза,

- 2) выявления нефронегативного или нефропозитивного эффекта в ходе лечения.
2. Для ранней диагностики дисфункции почек в повседневной практике рекомендуется определение НАГ в моче – маркера поражения канальцевого аппарата почек.
 3. У больных I,II ФК ХСН устранение таких ФР, как дислипидемия, гиперурикемия, АГ, ожирение способствует замедлению прогрессирования почечной дисфункции. У больных III-IV ФК ХСН особое внимание следует уделять выявлению и коррекции анемии, высокой (А2) альбуминурии, тахикардии, сниженного ИМТ.

**Список работ, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК
Министерства образования и науки РФ**

1. Киршина, Н. С. Клинико-функциональное состояние почек и анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью / Н. С. Киршина, Л. Т. Пименов // Нефрология. - 2007. - Т. 11. - № 2. - С. 45-49.
2. Киршина, Н. С. Этапность развития дисфункции почек и анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью / Н. С. Киршина, Л. Т. Пименов // Российский кардиологический журнал. - 2009 г. - № 3. - С. 21-25.
3. Киршина, Н. С. Факторы риска хронической болезни почек в формировании почечной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью / Н. С. Киршина, Л. Т. Пименов // Клиническая нефрология. - 2011. - № 3. - С. 61-64.

Работы, опубликованные в других изданиях

1. Киршина, Н. С. Хроническая сердечная недостаточность: функция почек / Н. С. Киршина // Новые направления в диагностике и лечении внутренних болезней: сборник научных работ (посвящ. 70-летию проф. В. В. Трусова). - Ижевск, 2006. - С. 73-77.
2. Киршина, Н. С. Хроническая сердечная недостаточность и анемия: клинические взаимосвязи / Н. С. Киршина // II Национальный конгресс терапевтов «Новый

курс: консолидация усилий по охране здоровья нации»: Тезисы докладов. - М. 2007. - С. 100.

3. Киршина, Н. С. Клинико-функциональное состояние почек у больных с хронической сердечной недостаточностью / Н. С. Киршина, Л. Т. Пименов // II Национальный конгресс терапевтов «Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации»: Тезисы докладов. - М. 2007. - С. 174.
4. Киршина Н.С. Факторы риска формирования дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью / Н.С. Киршина // IV Международный форум кардиологов и терапевтов: Материалы форума. - М. 2015. - С. 108-109.

Список сокращений

АГ	артериальная гипертензия	НД	ночной диурез
АД	артериальное давление	ОЖСС	общая железосвязывающая способность сыворотки
ГХС	гиперхолестеринемия	САД	систолическое артериальное давление
ДАД	диастолическое артериальное давление	СД	суточный диурез
ДД	дневной диурез	СЖ	сывороточное железо
ИАПФ	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ИБС	ишемическая болезнь сердца	ТГ	триглицериды
ИМТ	индекс массы тела	ФК	функциональный класс
КНТ	коэффициент насыщения трансферина	ФР	фактор риска
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности	ХБП	хроническая болезнь почек
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности	ХС	холестерин
МК	мочевая кислота	ХСН	хроническая сердечная недостаточность
НАГ	N – ацетил – β – D – гексозаминидаза	ЧСС	частота сердечных сокращений
		НЬ	гемоглобин