

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
ИЖЕВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Л.Т.Пименов

Ижевск – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. КЛИНИКО–ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	8
1.1 Функциональное состояние почек при хронической сердечной недостаточности	8
1.1.1 Фильтрационная функция почек	9
1.1.2 Альбуминурия	11
1.1.3 Канальцевая функция	14
1.1.4 Хроническая сердечная недостаточность, анемический синдром и функция почек.....	17
1.2 Факторы риска хронической болезни почек и их роль у больных с хронической сердечной недостаточностью	20
1.2.1 Пожилой возраст	21
1.2.2 Дислипидемия	21
1.2.3 Ожирение	23
1.2.4 Нарушение углеводного обмена	23
1.2.5 Гиперурикемия	24
1.2.6 Артериальная гипертензия	26
1.3 Кардио – ренальный континуум и его место в патогенезе и прогрессировании хронической сердечной недостаточности	27
1.4 Функция почек на фоне лечения хронической сердечной недостаточности	31
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1 Клиническая характеристика групп больных	39
2.2 Методы и дизайн исследования	43

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.

КЛИНИКО – ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	46
3.1 Функциональное состояние почек у больных с хронической сердечной недостаточностью	46
3.2 Факторы риска развития дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью	60
3.3 Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью	71
Глава 4. ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ХОДЕ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
ВЫВОДЫ	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	118

ВВЕДЕНИЕ

Данные последних лет свидетельствует о неуклонном росте числа больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) во всех странах [19, 20, 218]. Распространенность клинически выраженной ХСН в популяции остается значительной, в разных странах от нее страдает от 0,4 до 2 % населения и более [25, 30, 286, 296, 259, 354]. Среди лиц старше 50 лет частота встречаемости ХСН возрастает до 6-10 % [43], а декомпенсация становится самой частой причиной госпитализации пожилых больных [98, 139, 132]. Эти цифры убедительно свидетельствуют об очевидной актуальности вопросов профилактики, этиологии, патогенеза и лечения сердечной недостаточности [69, 5, 32, 299, 286, 160, 284].

В последнее время большое внимание уделяется связи ХСН с поражением почек в рамках кардиоренального континуума: почки не просто являются органом-мишенью сердечной недостаточности, а играют значительную роль в развитии и прогрессировании этого синдрома: почка - и жертвенный орган, и причинный фактор ХСН [110, 48, 76, 126, 137, 87, 53, 164, 253, 310]. Считается, что многие факторы, ассоциирующиеся с развитием хронической болезни почек (ХБП), одновременно являются и традиционными сердечно - сосудистыми факторами риска (ФР) [78, 23, 35, 123, 38, 162, 301, 171, 219]. С другой стороны, нетрадиционные факторы кардиоваскулярного риска (анемия, хроническое воспаление, оксидативный стресс, гиперурикемия и др.) ассоциируются, а возможно, причинно обусловлены прогрессирующей дисфункцией почек [79, 110, 48, 349, 207].

Основой патогенеза ХСН является концепция нейрогормональной активации, которая предполагает активное участие почки, синтезирующей ключевые медиаторы и реализующей их метаболизм, в т.ч. ангиотензина-II (АТ II), альдостерона, натрийуретических пептидов и др. [139, 52, 141]. По-видимому, дисфункция почек при ХСН длительное время является функциональной, так как обусловлена нарушением взаимодействия

нейрогуморальных систем, регулирующих тонус почечных сосудов и транспорт натрия в нефроне [12]. Однако впоследствии, под влиянием гиперактивации почечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), эндотелиальных факторов и связанных с ними биологически активных веществ (БАВ) в почках постепенно формируются структурно-пролиферативные нарушения, приводящие больных с тяжелой ХСН к гломерулосклерозу и развитию почечной недостаточности [59, 231, 194, 160]. Отсюда важной проблемой является своевременность выявления и терапия состояний, усугубляющих тяжесть ХСН, в частности, анемии [43, 335, 319]. Ее частота среди больных с ХСН составляет 10-30 % [118, 21, 32, 197, 297, 369, 254, 367]. При тяжелой ХСН, особенно у больных с сопутствующей почечной недостаточностью, частота анемии может достигать 50-80% [86, 42, 338, 161], которая также требует адекватного и своевременного лечения.

Реализация эффектов большинства лекарственных препаратов, используемых для стандартного лечения ХСН, происходит, как известно, с участием почек [89, 100]. У ряда пациентов возникают манифестированные ситуации, обусловленные нарушением их элиминации [7, 99, 137]. Поэтому одним из актуальных вопросов, касающихся лечения ХСН, является анализ влияния стандартной терапии на функцию почек.

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

В соответствии с поставленной целью исследования 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;
2. Определить распространенность и участие ФР в формировании почечной дисфункции при сердечной недостаточности;

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 (суточный ритм фильтрации) 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, вероятно, вследствие прогрессирующего снижения функционального почечного резерва.

Впервые у больных ХСН исследована активность фермента N-ацетил-β-D-гексозаминидазы (НАГ) в моче в зависимости от ФК - маркера поражения канальцевого аппарата почек. Установлено, что уже на ранних этапах формирования ХСН регистрируется патология канальцев, предшествующая нарушениям базальной фильтрации.

Установлены неблагоприятные факторы, способствующие развитию почечной дисфункции, связанные с тяжестью сердечной недостаточности. В их числе: метаболические ФР, доминирующие у больных I и II ФК; высокая (A2) альбуминурия, анемия, дислипидемия (повышение уровня липопротеидов низкой плотности - ЛПНП, снижение липопротеидов высокой плотности - ЛПВП на фоне нормохолестеринемии), нарушенная гликемия натощак, тахикардия - у больных III - IV ФК ХСН. Только в группе больных III-IV ФК ХСН появляются пациенты с низким ИМТ. Возраст (старше 60 лет) играет роль ФР у больных III-IV ФК ХСН.

Проведен анализ влияния стандартной терапии ХСН на функциональное состояние почек. Установлено улучшение канальцевой функции почек у больных II-IV ФК, влияние терапии на фильтрационную функцию почек неоднозначно: нефропозитивный эффект (по данным определения сывороточного креатинина и СКФ) имеет место у больных II ФК, у больных I и III-IV ФК достоверная динамика исследуемых показателей отсутствовала. 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. Нефронегативные реакции ни в одной из групп не зарегистрированы.

Глава 1. КЛИНИКО–ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ХСН

1.1 Функциональное состояние почек при хронической сердечной недостаточности

До сегодняшнего дня ведутся споры, какие функциональные показатели работы почек являются наиболее объективными и прогностически значимыми. Хроническая болезнь почек, согласно Клиническим практическим рекомендациям Национального почечного фонда США, это хроническое заболевание с повреждением почек и/или снижением СКФ ниже $60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ в течение 3 месяцев и более.

Повреждение почек можно выявить по отклонениям в анализах крови и мочи или при специальных исследованиях.

Клинические проявления поражения почек не являются критерием определения и стадирования хронического заболевания почек. Потому что даже при снижении СКФ менее 60 мл/мин , пациент может не иметь жалоб, либо они могут быть неспецифичны, тогда как в организме больного может развиваться полиорганная дисфункция. Поэтому дефиниция и стадирование ХБП должно опираться на лабораторно-инструментальную оценку СКФ, протеинурии и других достоверных тестов поражения почек.

1.1.1 Фильтрационная функция почек

Моча первично образуется в клубочках почки путем фильтрации. Первичная моча в нормальных условиях не содержит клеток и белка. У здорового человека СКФ составляет от 100 до 125 мл/мин. При ХСН выявляется неизбежное падение СКФ [49, 7, 103, 104, 213, 188, 216, 246, 219], которое сопряжено с тотальным снижением кровотока в ткани почек, несмотря на то, что темп его небольшой (не более 1 мл/мин/мес) [79, 49]. При декомпенсации ХСН наступает критическое снижение СКФ [7]. При восстановлении сократительной функции миокарда, работа почек обратимо улучшается [49]. Для этого предпринимается ряд вариантов хирургической коррекции (операции при клапанных пороках сердца, реваскуляризация миокарда и т.д.). При устранении причины нарушения сократительной функции сердца, возможно частичное или полное восстановление функции почек [136, 38, 39, 40].

Снижение почечной фильтрации, что продемонстрировано в исследовании PRIME II, при ХСН приводит к увеличению риска смерти у больных со сниженной ФВЛЖ - как при умеренном, так и при выраженном ($\leq 20\%$) ее снижении [224]. Исследование CHARM показало, что уменьшение СКФ вызывало увеличение частоты смерти и госпитализации [227]. Выявлено, что стойкое снижение СКФ повышает риск смерти в 3,04 раза у больных с дилатационной кардиомиопатией и в 1,81 раза у страдающих ХСН при ИБС [342]. Уменьшение СКФ на 10 мл/мин (согласно уравнения Levey) увеличивает риск смерти на 7% [262]. Таким образом, у больных с измененной функцией почек прогноз значительно хуже, чем у пациентов с сохраненной функцией почек [7, 119, 212]. При этом неясно, какие показатели СКФ считаются фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [119]. Даже небольшое снижение функции почек значительно усугубляет течение основной кардиальной патологии, одновременно увеличивая частоту осложнений и риск смерти [71, 182, 220]. В публикациях по кардио-ренальному синдрому при уменьшении СКФ ниже 60-70

мл/мин происходит увеличение риска смерти от заболеваний, протекающих с поражением сердечно-сосудистой системы [336]. В исследовании CHARM риск сердечно - сосудистой смертности повышался при снижении СКФ ниже 60 мл/мин [227]. По другим данным, увеличение смертности значительно возрастает при снижении СКФ менее 45 мл/мин [104, 212, 211] и даже менее 75 мл/мин [59]. Бельгийские ученые установили, что уменьшение СКФ до 90 мл/мин повышает частоту осложнений со стороны сердечно - сосудистой системы[364]. Однако большинство исследователей приходят к мнению, что снижение СКФ до 60 мл/мин повышает летальность и число госпитализаций при сердечно-сосудистых заболеваниях [41, 110, 131, 154, 166, 212, 347].

Основные причины снижения СКФ при ХСН следующие [7]: изменение коэффициента проницаемости, повышение клубочкового капиллярного давления, повышение онкотического давления плазмы в гломерулярных капиллярах. На проницаемость влияет клеточный тонус мезангия. При ХСН повышается активность РААС, в частности концентрация АП, что приводит к изменению тонуса и размеров мезангиальных клеток, вызывающего снижение площади фильтрации и уменьшению СКФ. Клубочковое капиллярное давление является интегральным показателем взаимодействия почечного АД, сосудистого сопротивления приносящей и выносящей артериол. Соотношение диаметров афферентной и эфферентной артериолы составляет 2:1. Таким образом, высокая концентрация АП окажет равновеликое влияние на приносящую и уносящую артериолы, но при этом уровень редукции кровотока будет разным. Вследствие меньшего размера поперечного сечения кровотока в уносящей артериоле изменится куда больше, чем в приносящем артериальном сосуде. Этот факт неизменно влечет гипертензию внутри клубочка. Вначале наступает эскалация СКФ в нефроне, а затем происходят структурные изменения в виде отложения коллагена, дезадаптации гломерулы и ее смерти. Уменьшение числа функционирующих нефронов влечет за собой развитие гиперфильтрации в оставшихся функциональных единицах почек. Увеличенная фильтрация вызывает

дисфункцию ранее неповрежденных нефронов и приводит к уменьшению общего числа работающих нефронов. При ХСН дезэскалация общего почечного кровотока и плазмотока ведут к появлению онкотической гипертензии в сосудах гломерулы, что также будет снижать СКФ.

С увеличением ФК ХСН наблюдается тенденция к снижению фильтрации в выделительной системе: у больных с I ФК ХСН – незначительно, а в случаях II – IV ФК ХСН – достоверно. Отсутствие достоверных изменений СКФ у больных с ХСН I ФК объясняется включением на ранних стадиях ХСН внутрпочечных механизмов, стабилизирующих фильтрацию [114]. Ангиотензины – основные медиаторы почечной вазоконстрикции, оказывают сильное суживающее действие на приносящие и уносящие артериолы, и повышают давление для необходимой клубочковой фильтрации. Таким образом, гломерулярная фильтрация при ХСН в течение продолжительного периода времени сохраняется на должном уровне, выраженно снижаясь лишь при продвинутой ХСН [114]. На начальных стадиях ХСН СКФ удерживается увеличением фильтрационной фракции, а в дальнейшем начинает преобладать нейрогормональная активация и гормонозависимый спазм уносящей артериолы [7].

1.1.2 Альбуминурия

Проведенные на сегодняшний день исследования красноречиво говорят о том, что повышенная (A2) альбуминурия выступает самостоятельным предиктором риска осложнений со стороны сердечно – сосудистой системы и почек и предиктором сердечно – сосудистой смертности и смертности от других причин в общей популяции, а также у больных с СД, АГ, ХСН [72, 95, 96, 19, 59, 65, 226, 234, 374, 153, 187, 230, 278, 372, 378, 386, 279]. Высокая (A2) альбуминурия это выведение с мочой альбумина, в количестве, не превосходящем 300 мг/сутки (или 300 мг/г) [110, 29, 291, 179, 219]. Следует отметить, что в настоящий период времени повышенное внимание уделяется высококонормальному

(A1) уровню альбуминурии (10-29 мг/сут), предшествующему развитию высокой (A2) альбуминурии. Высоконормальный (A1) уровень альбуминурии, как и высокая (A2) альбуминурия, связан с неблагоприятным сердечно – сосудистым и метаболическим профилем [109, 95, 96, 59, 131, 186, 225, 226, 309, 251, 328]. Публикации по распространенности высокой (A2) альбуминурии у больных ХСН немногочисленны. В работе van de Wal R.M. и соавт. [365] высокая (A2) альбуминурия оценивалась с помощью иммунотурбодиметрического анализа (ИТДА) по отношению альбумин/креатинин в случайной порции мочи и выявлялась у 32% больных ХСН. В работе Резник Е.В. и соавт. [95]. высокая (A2) альбуминурия, определенная с помощью ИФА в утренней порции мочи выявлялась у 56,3% больных и у 72,9% больных методом ИТДА в суточной моче. В работе Jackson С.Е. и соавт. [237] высокая (A2) альбуминурия обнаружена у 40% больных с диастолической и у 24% лиц с систолической сердечной недостаточностью. Согласно результатам, полученным в длительном наблюдении SHARM, высокая (A2) альбуминурия встречается у 30% пациентов, и не коррелирует с величиной ФВЛЖ [279]. Таким образом, частота выявления высокой (A2) альбуминурии у больных с ХСН в известной степени связана с методиками лабораторных тестов и способами оценки их результатов [59].

Одним из самых частых вариантов мочевого синдрома при ХСН является высокая (A2) альбуминурия [73, 74]. Протеинурия, как правило, не превышает 1 г/сутки [73]. Чрезмерное содержание белка в моче как правило свидетельствует о декомпенсированной ХСН [74]. R. Albright и соавт. [146] описали высокую альбуминурию, которая превышала 0.5 гр./сутки, у пациентов с декомпенсированной ХСН, при возникновении отека легких. До 80-х годов прошлого столетия многократно описывалась протеинурия нефротического уровня при ХСН. Вместе с тем достоверность корреляции высокой протеинурии с ХСН подвергалась ревизии, поскольку большая часть пациентов имела в анамнезе ревматические пороки сердца, что давало возможность для возникновения

гломерулонефрита, либо больные значительное время принимали ртутные диуретики с нефротоксическим действием [74].

Современной науке известно не менее трех основных механизмов патогенеза появления протеинурии [7, 29]: утрата возможности клубочковым фильтром влиять на проницаемость, зависящую от размеров и уровня заряда молекул белка; гиперпротеинемия за счет определенных белков, число которых превышает реабсорбционные возможности канальцев - перегрузочная протеинурия; нарушение работы начальных отделов канальцевой системы, приводящее к дефектам обратного всасывания протеинов.

На сегодняшний день неясно, дефект какого звена функции почек вызывает высокую (А2) альбуминурию у больных ХСН [96, 365]. Большинство исследователей связывают повышение скорости экскреции альбумина с нарушением работы клубочкового фильтра и повышением внутриклубочкового давления [96, 59]. Именно этот механизм становится ведущим у больных ХСН [7]. Клубочковая протеинурия, связанная с нарушением клубочковой проницаемости, наблюдается при большинстве заболеваний, включая «застойную почку».

Избыточная гломерулярная проницаемость может вызываться распространенной эндотелиальной сосудистой дисфункцией, которая приводит к усиленной фильтрации альбумина через эндотелий капилляров клубочка [46, 96, 59, 226, 365, 325]. Функция эндотелия у больных ХСН нарушена и, возможно, этим объясняется большая распространенность высокой альбуминурии у них. Однако в последние годы было показано, что транскапиллярная утечка альбумина в норме и при эссенциальной АГ не коррелирует с экскрецией альбумина с мочой и не различается у больных с высокой альбуминурией и без нее. Таким образом, значение дисфункции эндотелия сосудов в генезе высокой (А2) альбуминурии у больных с ХСН нуждается в последующем исследовании [96].

Пропускаемость гломерулярной мембраны может страдать также из-за изменений заряда анионных компонентов базальной мембраны клубочков [96, 365].

Ведущую роль в формировании дисфункции эндотелия гломерулярных капилляров играет системное оксидативное напряжение, избыточное содержание в сыворотке крови фактора некроза опухоли α и прочих провоспалительных цитокинов, что, в свою очередь, ведет к утрате отрицательных зарядов эндотелием капилляров гломерулярного фильтра и увеличению его пропускаемости [205].

Кроме того, фактор повышенной альбуминурии - повышенное внутриклубочковое давление, которое появляется у пациентов ХСН на ранней стадии ее прогрессии и взаимосвязано с изменением ренального кровообращения [58].

В прошлом считалось, что альбумин в ходе проникновения и прохождения по канальцам не меняет молекулярную структуру. В недавних исследованиях показано, что в норме и при СД до развития высокой (А2) альбуминурии 90-95% альбумина, прошедшего гломерулярную мембрану, деградирует в канальцах до малых фрагментов с массой 1-15 кДА, не выявляемых традиционными иммунохимическими способами. Также этот альбумин может обратно всасываться клетками начальных канальцев вследствие рецептор-зависимого эндоцитоза. Значение проксимального обратного всасывания альбумина, разрушения молекул альбумина при прохождении через канальцы, заряд-опосредованных, а также структурных изменений клубочкового фильтра в генезе высокой (А2) альбуминурии требует дальнейшего изучения, в том числе у больных ХСН [96].

1.1.3. Канальцевая функция

Ранее тубулоинтерстициальное поражение считалось поздним проявлением ренальной дисфункции различной этиологии, возникающим после поражения клубочков. Недавно было доказано, что тубулоинтерстициальное поражение выступает как проявлением, так и самостоятельным предиктором развития и

прогрессии ренальной недостаточности при различных поражениях почек [95]. У больных с факторами риска хронической болезни почек необходимо своевременное распознавание канальцевых дисфункций, таких как снижение относительной плотности мочи по результатам пробы С.С. Зимницкого, отражающей потерю концентрационной функции почек, зачастую значительно опережающих снижение СКФ [136]. Поражение канальцев может предшествовать поражению клубочков у больных с артериальной гипертонией и сахарным диабетом [95]. У больных с ХСН функция канальцевого аппарата изучена недостаточно. Для диагностики дисфункции канальцев используется определение ферментов в моче, т.к. эпителиальные клетки разных частей нефрона имеют значительное количество различных ферментов [93]. Их выявление в моче или увеличение энзимной активности, связано как увеличением их экспрессии вследствие острой деструкции, так и выбросом при гибели клеток [183, 376]. Выявлено, что количественное определение активности энзимов в моче, является существенным критерием уровня ренальной деструкции при разных патологических процессах [63, 59]. В зависимости от уровня деструкции в мочу попадают ферменты, имеющие различную внутриклеточную локализацию [66, 26]. Так, при небольшой степени повреждения возникает ферментурия энзимов, сопряженных со щеточной каймой – щелочная фосфатаза, гамма-глутамил транспептидаза [66]. Энзимы щеточной каймы локализуются в микроворсинках концевой поверхности клеток проксимальных канальцев, поэтому их экспрессия отражает более легкое повреждение почечной ткани, чем энзимурия, берущая свое начало из лизосом (НАГ) или цитоплазмы (белки цитозоля: альфа- и пи-глутатион-С-трансфераза) [183, 380, 190].

В настоящее время данные по изучению уровня активности НАГ в моче при ХСН немногочисленны. НАГ - лизосомальный фермент клеток проксимальных почечных канальцев. В обычных условиях этот фермент с молекулярной массой более 130 кДа секретируется клетками проксимальных канальцев путем экзоцитоза через люменальные мембраны в канальцевый просвет и выделяется с

мочой. Повышение активности НАГ в моче поэтому рассматривается, как специфический предиктор раннего, доклинического повреждения почечных канальцев и окружающей их соединительной ткани. Большой молекулярный вес не позволяет этому белку проходить через гломерулярный фильтр [59, 93, 268, 368]. Появление НАГурии свидетельствует не только о деструкции клеток, но и о увеличении активности лизосом при сохранении их целостности [209]. Начальные данные о клинической значимости биомаркеров деструкции почечных канальцев при ХСН были получены в клиническом исследовании, проведенном на 90 больных ХСН I-IV функциональными классами (NYHA) с ФВЛЖ менее 45%. Средние значения креатинина крови и СКФ в этой группе пациентов соответствовали 2-й стадии хронической болезни почек. При этом установлено достоверно повышенное содержание НАГ в сравнении со здоровыми лицами в 7,5 раз. Прирост содержания НАГ в моче имел прямую сильную корреляцию с увеличением концентрации NT-proBNP в крови, отражающего тяжесть ХСН [240]. Подобные результаты были получены в группе из 150 больных ХСН I-IV ФК NYHA со средним значением ФВЛЖ 32%, многие из которых имели ХБП 2-й стадии. Данные исследования подтвердили не только статистически значимый прирост содержания НАГ в моче пациентов с ХСН, но указали на тесную взаимосвязь данного показателя с величиной ФВЛЖ и тяжестью клинического состояния пациентов (ФК NYHA) [185]. Актуальность использования биомаркеров канальцевой деструкции для выявления легкой степени дисфункции почек и эвалюации рисков прогноза при ХСН установлена в одном из фрагментов исследования GISSI-HF, куда был включен 2131 больной с систолической ХСН II-IV ФК NYHA. Более 65% пациентов были отнесены к 1-2 стадии ХБП. У лиц с ХСН увеличение активности НАГ в моче влечет за собой статистически значимое увеличение риска достижения конечной точки (общая смертность и госпитализация по поводу ХСН) [59].

Кроме вышесказанного, при дефектах канальцевого аппарата также нарушается работа почки, связанная с осмотическим разведением или

концентрированием мочи. Состояние осморегулирующей ренальной функции дает возможность оценивать состояние таких отделов органа, как мозговое вещество, дистальные каналы и собирательные трубки. В клинической практике для характеристики осморегулирующей функции почек часто используют определение относительной плотности мочи [95, 96].

Об ухудшении функционального состояния канальцев говорит уменьшение канальцевой реабсорбции воды, а также может проявляться нарушением реабсорбции фосфатов, кальция и транспорта мочевой кислоты [95, 96].

1.1.4 ХСН, анемический синдром и функция почек

В настоящее время большое внимание уделяют распространенности и клиническому значению анемии при ХСН. Анемия способствует прогрессированию ХСН, усугубляет ее течение, негативным образом сказывается на прогнозе заболевания [121, 144, 228, 281, 193, 256, 350, 149, 334, 355]. Неоднозначны сведения о частоте встречаемости анемии при ХСН. По данным литературы распространенность анемии при ХСН варьировала от 4 до 55% [1, 118, 22, 32, 144, 181, 197, 297, 369, 254, 367], от 4 до 63% [86, 316, 353, 156], достигая 79% в отдельных группах пациентов [86, 338, 161]. Такой большой разброс в показателях, прежде всего, связан с неточными критериями диагноза анемии, разнородными группами больных, а также различиями в применяемых методах исследования. По одним данным, частота встречаемости анемии у больных с ХСН - 17% [111, 193]. В исследовании SOLVD распространенность анемии у больных ХСН составляла 18,4% [235], в исследовании Val – HeFT – 23% [151], в исследовании COMET анемия диагностирована у 15,9% больных ХСН [254]. При усугублении ФК ХСН, увеличивается распространенность анемии и возрастает степень снижения гемоглобина у пациентов [341, 151, 156]. Так, частота анемии возрастает от 9,1% у пациентов I ФК ХСН до 79,1% у больных с IV ФК ХСН [135].

Неоднозначны данные о структуре анемии у больных с ХСН. Недостаток железа послужил этиологическим фактором анемии в 21% случаев, дефицит прочих факторов гемопоэза – у 8% больных; анемия хронических состояний и другие уточненные причины анемии имелись в диагнозе у 58 и 13% больных [193, 379, 152]. Тем не менее, по данным, J.N. Nanas и соавт. [292] железодефицитная анемия была диагностирована у 73% пациентов, анемия хронических заболеваний – у 18,9%, анемия из-за гемодилюции и приема лекарственных препаратов – у 5,4 и 2,7% соответственно. По другим данным, анемия хронических заболеваний, как правило, служит проявлением ХСН (частота встречаемости 20-50%) [27], кардиоренального синдрома [22].

По данным С.Н. Терещенко, Е.С. Атрощенко, Т.М. Ускач и др. [118] чем ниже уровень гемоглобина у больных ХСН, тем выше уровень креатинина в крови. Кроме того, у пациентов с хроническим поражением почек лечение анемии снижает темп уменьшения СКФ, приводит к редукции ГЛЖ [138]. Такие показатели красной крови, как гемоглобин и гематокрит, влияют не только на толерантность к физической нагрузке, но и на выживаемость пациентов ХСН [1, 111, 144, 228, 193, 241, 256, 288, 197, 334, 254, 362, 155]. Малокровие, кроме того, служит причиной риска первичных и повторных госпитализаций у пациентов ХСН [339, 149, 197, 254]. J.Ezekowitz и соавт. [193] было описано 4 самостоятельных фактора риска возникновения анемии у пациентов с впервые выявленной ХСН: женский пол (на 20%), ХПН (в 3 раза), возраст (повышение риска на 1% в год) и артериальная гипертензия (на 30%).

Механизм развития анемии при ХСН исследован недостаточно, по-прежнему непонятно, выступает ли анемия прямым следствием ХСН или выражением сопутствующих заболеваний. Кроме того, оба состояния чаще возникают в пожилом возрасте [1, 197]. Среди вероятных путей патогенеза анемии при ХСН указываются почечная дисфункция и уменьшение продукции эритропоэтина (ЭПО), депрессия костного мозга, разведение крови, употребление некоторых лекарственных препаратов, алиментарные факторы и хроническую

микрорывопотерю [1, 121, 22, 197, 239, 178, 235, 292, 381, 379, 318], активацию фактора некроза опухоли - α [135, 116, 118, 172, 236, 357, 344], нарушенное всасывание железа вследствие отежности стенки кишечника [111]. В становлении ренальной анемии большее внимание уделяется снижению концентрации ЭПО [1, 44, 101, 157, 196, 238, 293, 366, 329], меньшее значение имеет хроническая гипоксия, латентная кровопотеря, недостаток железа [1, 181, 382]. Развитие почечной анемии происходит по данным одних авторов при достижении уровня СКФ 35 мл/мин и меньше [125], по данным других авторов – при снижении клубочковой фильтрации до 40 мл/мин [134, 356]. По данным Levine A. и соавт. [263], у 80% пациентов, с клиренсом креатинина не более 25 мл/мин, было зафиксировано снижение уровня гемоглобина.

ХСН, ХПН и анемия взаимосвязаны в сложный комплекс, названный синдромом кардиоренальной анемии [49, 1, 118, 22, 340, 164, 377, 329]. В начале 90-х гг. были объяснены механизмы развития анемии на фоне заболевания сердца и почек, а также механизмы усугубления анемии этими заболеваниями. При сердечной недостаточности отмечается редукция ренального кровообращения и выработки ЭПО. Снижение продукции ЭПО влечет за собой уменьшение эритропоэза. Анемия приводит к развитию гипоксемии и тканевой гипоксии, что компенсируется расширением периферического сосудистого русла. Вследствие периферической вазодилатации и уменьшения АД наступает компенсаторное увеличение тонуса симпатической нервной системы, что дополнительно ухудшает кровоток в почках, уменьшает СКФ, что, в свою очередь, приводит к ишемии почек. Снижение почечного кровотока ведет к активации РААС. Гиперальдостеронемия приводит к повышенной выработке альдактона и ретенции натрия и воды в организме. Данные изменения ведут к росту ОЦК и, соответственно, возврату крови в сердце с расширением его полостей, что сопровождается увеличением внутримиекардиального напряжения и повышением потребления миокардом кислорода (ПМО₂). Снижение коронарного резерва и повышение ПМО₂ вызывает апоптоз (гибель кардиомиоцитов) и усугубляет СН

[135, 118, 111], завершая, таким образом, «порочный круг» прогрессирования заболевания [1, 263, 164, 329].

1.2 Факторы риска хронической болезни почек и их роль у больных с ХСН

Известно, что на развитие и прогрессирование хронической патологии почек может оказать целый ряд факторов [106, 107, 80, 110, 131, 175, 282, 264, 307]. В настоящее время факторы риска хронической болезни почек (ХБП) подразделяют факторы развития и факторы прогрессирования. Отчетливо дифференцировать одни факторы от других невозможно [110, 262]. Факторы развития и прогрессирования ХБП подразделяются на немодифицируемые (неустраняемые) и модифицируемые (устраняемые). Немодифицируемые факторы риска развития ХБП: генетические факторы (в том числе семейный анамнез по ХБП), масса тела при рождении, раса, возраст, социально – экономический статус и модифицируемые (устраняемые): ГБ, избыточная масса тела, инсулинорезистентность/СД II типа, дислипидемия, метаболический синдром, гиперурикемия, курение, прием некоторых лекарственных препаратов, хроническое воспаление/оксидативный стресс, беременность [136, 110]. К факторам прогрессирования ХБП, помимо вышеперечисленных, относят: персистирующую активность основного патологического процесса, высокие уровни протеинурии, анемию, метаболический ацидоз, нарушения кальций-фосфорного обмена [110]. Кроме того, прогрессированию ХБП способствует симпатическая гиперактивность, которая проявляется повышенной частотой сердечных сокращений (ЧСС) [148, 165, 314].

Вероятность развития ХБП возрастает при наличии сразу нескольких факторов риска (81, 110, 198). Последний факт находит подтверждение, например, при метаболическом синдроме [88, 38, 39, 40, 174, 191, 215, 294]. Выяснилось, что распространенность ХБП (СКФ <60 мл/мин) в общей популяции

возрастала с 0,9%, при наличии одного фактора риска, до 9,2% если имелись все пять проявлений метаболического синдрома [110, 174, 352].

В литературе недостаточно данных о распространенности факторов риска ХБП у больных с ХСН.

1.2.1 Пожилой возраст

Пожилой возраст – один из значимых факторов риска ХБП. Это вызвано как возрастной инволютивной перестройкой почечной ткани, так и тем, что у людей старше 60 лет чаще выявляют продвинутые стадии хронических нефропатий (диабетическую, уратную, хронический гломерулонефрит и др.). Такие состояния как хронический пиелонефрит, атеросклеротический стеноз почечных артерий, анальгетическая нефропатия диагностируют в основном в пожилом и старческом возрасте [136, 104].

1.2.2 Дислипидемия

Гиперлипидемия ухудшает прогноз любого почечного заболевания [110, 99, 35, 100, 202]. Еще в XIX веке Рудольфом Вирховым высказано предположение о вовлечении почек в системный атеросклеротический процесс [124]. В 1982 г. J. Moorhead предложил теорию о «нефротоксическом действии липидов при хронических прогрессирующих гломерулярных и тубулярно – интерстициальных болезнях», согласно которой гиперлипидемия приводит к повреждению эндотелия капилляров клубочков и отложению липидов в мезангии. Мезангиальные клетки связывают и окисляют ЛПНП, что вызывает развитие пролиферативных изменений мезангия и формирование гломерулосклероза. Липопротеины, которые фильтруются в клубочках, осаждаются в канальцах, провоцируют тубулоинтерстициальные процессы, рубцевание интерстиция и формирование почечной недостаточности. Наибольшее повреждение клубочков

почек вызывает высокий уровень общего ХС сыворотки. Параллельно уровню общего ХС нарастают протеинурия и количество склерозированных клубочков [50, 82]. Считается, что процесс повреждения мезангиальных клеток при гиперлипидемии аналогичен механизму формирования атеросклеротической бляшки в кровеносных сосудах. Этому способствует морфологическая общность мезангиальных клеток гломерул и гладкомышечных клеток артерий. Оба процесса базируются на пролиферации и разрастании соединительнотканых структур и сопровождаются накоплением липидных депозитов. Предполагается, что окклюзия капилляров клубочков липидными депозитами уменьшает клубочковую фильтрацию, что, с одной стороны, приводит к повышению системного АД, с другой – повышает внутриклубочковое давление в интактных нефронах и, таким образом, способствует гломерулосклерозу [50, 35].

Однако лишь в последнее время стали уделять внимание изучению взаимосвязи дислипидемии и функционального статуса почек у людей без первичной ренальной патологии. Эпидемиологическими данными было установлено, что такие нарушения липидного обмена, как гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и низкие значения ХС ЛПВП выступают самостоятельными факторами снижения почечной функции среди здоровых людей [108, 110, 289, 321, 373].

Таким образом, первичной точкой приложения избыточного количества атерогенных фракций ХС (ЛПНП и ЛПОНП) являются гломерулярная выстилка, мезангиоциты и эпителиоциты проксимальных канальцев. Дислипидемия вызывает атеросклеротическое поражение сосудов почки и почечной ткани с формированием особого варианта фокально-сегментарного гломерулосклероза – липопротеидовой гломерулопатии [136].

1.2.3 Ожирение

Ожирение является ведущим фактором риска ХБП в общей популяции [80, 136, 127, 348]. Частота терминальной ХПН возрастает прямо пропорционально величине индекса массы тела (ИМТ). Вероятность терминальной ХПН чрезвычайно высока у пациентов с абдоминальным ожирением [108, 81, 136, 110, 302, 229]. Увеличение ИМТ на 10% приводит к повышению вероятности снижения СКФ в 1,27 раз [81, 208]. Ожирение способствует возникновению фокально – сегментарного гломерулосклероза – разновидности нефропатии [109, 88, 242, 304]. Развитие гломерулосклероза при ожирении связывают с гиперфилтрацией в нефроне [80, 108, 186]. Нормализация фильтрационной функции почек происходит при снижении веса пациента [54, 109, 136, 373].

Однако в настоящее время стало ясно, что формирование нефропатии при ожирении в значительной степени определяется эффектами гормонов, продуцируемых жировой тканью, прежде всего лептина – так называемого гормона ожирения. Лептин принимает непосредственное участие в модуляции процессов воспаления и фиброза почечной ткани. Он стимулирует экспрессию и секрецию трансформирующего фактора роста - β эндотелием клубочков. Клетки клубочкового эндотелия под действием лептина начинают продуцировать коллаген IV типа. Кроме того, под действием лептина происходит увеличение интенсивности пролиферации мезангиальных клеток и продукции ими коллагена I типа [80, 54, 82, 127, 317, 324]. Наиболее ранний маркер поражения почек при ожирении – высокая альбуминурия, частота обнаружения которой достоверно возрастает по мере увеличения сывороточной концентрации лептина [102, 81].

1.2.4 Нарушения углеводного обмена

Нарушения метаболизма углеводов имеют место в возникновении и прогрессировании ХБП уже на стадии инсулинорезистентности. Важнейший

фактор риска ХБП в общей популяции - сахарный диабет (СД) второго типа [136, 104]. Диабетическая нефропатия развивается почти у 1/3 больных СД типа 2 и представляет собой ведущую причину развития терминальной почечной недостаточности [28, 80, 110, 247]. Контроль гликемии, гипертензии, коррекция нарушений обмена липопротеидов позволяет предотвратить/стабилизировать диабетическую нефропатию [136, 247].

1.2.5 Гиперурикемия

В качестве одного из распространенных в общей популяции факторов риска ХБП выступает гиперурикемия [84, 234, 320]. У больных с ХСН распространенность гиперурикемии составляет по одним данным 23-37% [24], по другим – 39,5% [95]. Гиперурикемия является самостоятельным предиктором АГ [80, 11, 48, 323, 200, 258] и стойкой редукции СКФ [136, 243]. Для уратной нефропатии характерно поражение почек в виде уратного нефролитиаза, а также хронического уратного тубулоинтерстициального нефрита. Именно структуры почечного тубулоинтерстиция представляют собой основную мишень для повреждающего действия мочевой кислоты (МК) и ее солей [77, 80, 85, 84, 112, 131, 270]. В развитии тубуло – интерстициального фиброза при нарушении обмена мочевой кислоты важное значение отводится подавлению локально – ренальных механизмов фибринолиза [140, 84, 280, 257]. Большее значение, чем отложение уратных кристаллов, в индукции процессов воспаления и фиброза структур тубулоинтерстиция имеет увеличение под действием МК экспрессии ренина юстагломерулярными клетками, сопровождающееся активацией локально – почечной РААС [80, 11, 280]. По современным представлениям, одним из возможных механизмов повреждающего действия избытка мочевой кислоты и ее солей на почечную ткань являются системная и локально-почечная эндотелиальная дисфункция, развитие эндотелиально- и эпителиально-мезенхимальной трансдифференциации с продукцией экстрацеллюлярного

матрикса - основы тубулоинтерстициального фиброза [85, 84, 112, 250, 389, 305, 315, 345, 375].

Механизмы повышения уровня МК у больных ХСН окончательно не изучены. У больных АГ гиперурикемия развивается вследствие уменьшения канальцевой секреции МК [313], которое может быть связано с повышением канальцевой реабсорбции Na, индуцированной инсулином. Инсулинорезистентность характерна для пациентов с АГ и гиперурикемия может быть показателем инсулинорезистентности [248]. МК неблагоприятно влияет на клинические проявления атеросклероза. Гиперурикемия усиливает окисление ЛПНП и способствует перекисному окислению липидов. Повышение уровня МК сопровождается увеличением продукции свободных кислородных радикалов. Кроме того, МК может влиять на атеросклеротический процесс путем воздействия на выработку цитокинов. У больных ХСН гиперурикемия отражает повреждение эндотелия [80, 131, 170, 195, 260]. Эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в развитии атеросклероза. В эндотелиальных клетках присутствует ксантин оксид, который является генератором свободных кислородных радикалов. Концентрация МК и ксантин оксида в атеросклеротически измененных сосудах значительно выше, чем в здоровых сосудах [45, 147]. Избыток МК вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов клубочка [180], увеличивает выраженность гломерулосклероза по данным D.-H. Kang и соавт. [243].

Гиперурикемия тесно связана с другими метаболическими факторами риска [40]. Нарушения обмена МК нередко сочетаются с гипертриглицеридемией, гиперхолестеринемией и дислиппротеидемиями, инсулинорезистентностью, АГ и ожирением [45].

1.2.6 Артериальная гипертензия

Значение артериальной гипертензии (АГ) в возникновении и прогрессировании ХБП на современном этапе сложно переоценить [81, 110, 11, 65, 272, 385, 261, 358, 331, 322, 171, 219]. Исследованиями HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) и INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) было продемонстрировано, что умеренная ренаальная дисфункция (клиренс креатинина <60 мл/мин, это относит ХБП к III стадии) у пациентов с хорошим контролем симптомов гипертонической болезни отмечается в 13-30% случаев [168, 312, 217]. Даже высоконормальное АД сопряжено с повышенным риском развития ХБП [110, 131, 217]. Адекватный контроль АД позволяет замедлить темп прогрессирования почечной недостаточности [62, 100]. Вместе с тем, постулат о необходимости жесткого (ниже 130/80 мм рт. ст.) контроля АД при ХБП не является доказанным. Интенсивный контроль АД не уменьшал летальность больных с ХБП [131]. Согласно другим авторам, формирование гипертонической нефропатии начинается при АГ I степени [136], АГ любой выраженности выступает предиктором развития ТПН [108]. В качестве независимого фактора риска ХБП рассматривают повышение систолического АД, [136, 104, 244, 274, 142, 201, 214]. Дезадаптивная трансформация интраартериального микроциркуляторного сосудистого тракта и прогрессирующий гломерулярный и тубулоинтерстициальный нефросклероз составляют сущность гипертонического поражения почек [65].

Системная АГ («почечный яд», по определению Е. М. Тареева), повышая внутриклубочковое давление и вызывая гиперфльтрацию, ускоряет развитие нефросклероза [136]. Пролонгированное персистирование гипертонической болезни, неадекватность терапии, направленной на снижение АД, акцелерируемые сопутствующими метаболическими дефектами (ожирение, гиперурикемия, инсулинорезистентность и СД II типа) ведут к гипертонической нефропатии [136, 104, 300, 343, 177, 275, 276, 277, 298, 214].

Таким образом, факторы, связанные с возникновением и прогрессированием ренальной дисфункции, в тоже время выступают традиционными кардиоваскулярными факторами риска [80, 108, 68, 81, 18, 65, 301, 171, 219], среди них такие как АГ, СД, возраст, дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, табакокурение. Вместе с тем, нетрадиционные факторы кардио–васкулярного риска (анемия, хроническое воспаление, гипергомоцистеинемия, оксидативный стресс, активация ренин – ангиотензин – альдостероновой системы (РААС), стресс, гиперурикемия и другие) ассоциируются, а возможно причинно обусловлены прогрессирующей дисфункцией почек [31, 80, 110, 327, 204, 285, 349]. Таким образом, первичная профилактика ХБП у пациентов с заболеваниями сердечно – сосудистой системы считается актуальной проблемой [108].

1.3 Кардио – ренальный континуум и его место в патогенезе и прогрессировании ХСН

Е. М. Тареев в своей монографии «Анемия брайтиков» (1929) указывал, что «...почки и патогенетически, и по клинической симптоматике связаны самым тесным образом с сосудами и сердцем... MacCrae предложил рабочую схему патогенеза указанных нарушений кардиоваскулоренальной системы в виде треугольника, в различных углах которого помещаются почки, сердце и сосуды («triple alliance»). Этот треугольник можно повернуть любой стороной, и мало имеет значения, какой угол окажется наверху». У больных с ХПН всегда развивается поражение сердечно - сосудистой системы [61, 47, 2, 100, 271, 273, 212, 359]. Также у пациентов с ХСН верифицируют ухудшение функции почек [75, 97, 59, 71, 128, 130, 20, 32, 53, 56, 336, 227, 249, 143, 152, 184, 367], иногда весьма выраженные и трудно корригируемые [79]. Кроме того, еще в 1958 г. Е.М. Тареев в монографии «Нефриты» использовал термин «кардиоренальная недостаточность».

Почечная дисфункция - ФР СН [119, 19, 130, 370, 326]. Нарушенная функция почек усугубляет течение и ухудшает прогноз больных с ХСН, повышает сложность терапии данных пациентов [119, 67, 33, 145, 167, 210, 336, 227, 199, 363, 176, 311]. Согласно литературным источникам, изменения в работе почек - наиболее значимый показатель в плане прогностических рисков (неблагополучное течение заболевания, повышенная летальность), чем сниженная сократительная способность левого желудочка и функциональный класс ХСН [119, 189, 224, 144, 265, 346, 154, 266, 303, 269]. Как показали результаты одного исследования, при снижении фильтрационной функции почек на 5 мл/мин - возрастает на 26% риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний для категории больных 50-75 лет. Таким образом, при снижении клубочковой фильтрации на 20 мл/мин - сердечно-сосудистая летальность возрастет в 2 раза [109, 222], данный постулат находит подтверждение в обнаруженной обратной корреляции между показателями клубочковой фильтрации и риском возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы или их осложнений [109, 388]. Взаимоотношение дисфункции почек и сердечно – сосудистой системы имеет множество аспектов и выстраивается по типу обратной связи. Почка выступает как орган – мишень для действия большинства известных факторов, связанных с сердечно – сосудистыми изменениями ("жертва"); но при этом способна активно внедряться в формирование системных патологических процессов метаболической и сосудистой направленности ("агрессор"), выступая инициатором факторов риска. Такая трактовка событий патологических процессов в сердечно – сосудистой системе и почках, амбивалентность действия факторов риска, клиническая детерминированность финальных результатов данного сочетания дает возможность представлять подобные взаимоотношения как перманентную цепь событий, составляющих сущность кардио – ренального континуума [110, 138, 65, 115, 164, 310].

В прошлом сложились две концепции развития отека легкого у больных с ХСН. Первая концепция, разработанная Старлингом – застой

проксимальнее места поражения «backward failure». Она заключается в том, что венозная и капиллярная гипертензия ведет к транслокации жидкости в интерстиций, что вызывает редукцию внутрисосудистого объема и задержку воды и натрия почками. Вторая концепция, разработанная Старром и группой Уоррена-Стида – теория застоя ниже места поражения «forward failure». Уменьшение сердечного выброса снижает почечную перфузию. При этом для сохранения адекватного кровотока, почки задерживают натрий и воду [119]. При прогрессировании ХСН наступает компенсаторный спазм сосудов для централизации кровообращения и обеспечения кровотоком сердца и головного мозга. Снижение АД в условиях повышения венозного давления ведет к уменьшению трансцеллюлярного градиента давления. Это приводит к снижению гломерулярной фильтрации, несмотря на эфферентную вазоконстрикцию.

В 1989 г. Е. Braunwald предложил нейрогуморальную модель патогенеза ХСН, согласно которой ХСН - комплекс гемодинамических и нейрогуморальных реакций на дисфункцию сердца. Данная модель используется для определения ХСН и в настоящее время. В условиях сердечной недостаточности баланс нейрогормональных структур нарушается в сторону прессорных составляющих [92, 41, 119, 91]. Данное событие приводит к деструкции сердечной мышцы, что вызывает редукцию ударного объема, уменьшение сердечного выброса и нарушение кровоснабжения тканей и органов. Первыми реагируют почки. Нормальное функционирование сердечной мышцы является не только гарантом адекватной центральной гемодинамики, но и эффективного ренального плазмотока [119]. При ХСН наступает уменьшение почечного кровотока, что влечет активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). РААС является одним из патогенетических звеньев СН [117, 119, 34, 91, 287, 351]. Ренальная гипоперфузия вызывает гиперренинемию, что приводит к избыточной продукции ангиотензина I, а в дальнейшем и ангиотензина II (АII). Активация РААС и САС ведет к избыточной продукции других нейрогормонов и нейромедиаторов (АДГ, ФНО, цитокинов и эндотелинов), что приводит к

задержке соли и воды [36, 155], вазоконстрикции [57, 119]. Спазм почечных сосудов увеличивает задержку соли и жидкости и ведет к отечному синдрому [36, 173]. Следствием пролонгированной вазоконстрикции и гиперволемии является увеличение пред- и постнагрузки, что приводит к прогрессированию ХСН [15, 36]. АП оказывает ряд вторичных влияний на прогрессирование ХПН, изменяя интерстициальный ответ (воспалительный и фиброзно-склеротический) гломерулярного аппарата и почечного интерстиция [10]. В основе прогрессии всех поражений почек лежат клеточная пролиферация, кумуляция внеклеточного матрикса и сморщивание ткани органа. К патологическим ответам АП относят стимуляцию молекул адгезии на эндотелии, последние приводят к накоплению моноцитов в интерстиции гломерул, и активацию синтеза факторов роста и цитокинов мезангием и макрофагами. Данный факт вызывает стимуляцию фибробластов к продуцированию внеклеточного матрикса. Кроме того, АП способствует выбросу эндотелинов в почке, что кроме гемодинамического эффекта, сопоставимого с АП, потенцирует фибробласты и макрофаги, к продукции факторов роста и цитокинов. Таким образом РААС выступает, как локальная воспалительная система, и включается в тканевой репарационный ответ на деструкцию, что наблюдается при различных формах гломерулонефрита и гипертонии. Наконец, АП способствует персистенции оксидативного стресса, что служит общим моментом патогенеза прогрессирования ХПН [119].

Нарушение ренальной функции при декомпенсации сердца долгое время бывает обратимым, так как обусловлена нарушением взаимодействия нейрогуморальных систем, регулирующих тонус почечных сосудов и транспорт натрия в нефроне. Однако впоследствии под влиянием гиперактивации почечной РАС, РААС, эндотелиновой системы и связанных с ними биологически активных веществ развиваются и нарастают морфологические нарушения, ведущие у больных с тяжелой ХСН к гломерулосклерозу и развитию почечной недостаточности [57, 231, 194, 160].

1.4 Функция почек на фоне лечения ХСН

У больных с ХСН из-за уменьшения массы действующих нефронов и развития канальцевой дисфункции, происходит нарушение выведения тех или иных лекарственных препаратов. При ХБП, начиная с III стадии, препарат накапливается в сыворотке крови и оказывает прямое токсическое влияние как на сердечно - сосудистую систему, так и на почки [7]. Таким образом, поражение почек лимитирует применение некоторых лекарственных препаратов [100]. До сих пор ведутся споры относительно терапии пациентов с дисфункцией почек [119, 336]. Мало исследований относительно того, как тот или другой препарат будут влиять на функцию почек при ХСН [94].

Ингибиторы АПФ

На данный момент иАПФ должны назначаться всем пациентам с ХСН независимо от ФК [119]. Проведено несколько исследований: MDRDS, REIN, AIPRI, ACEi-Trial, MICRO-HOPE, которые выявили, что при продолжительном использовании данных препаратов происходит замедление прогрессирования патологии почек и увеличение времени до достижения конечной точки - V стадии ХБП [60, 13, 110, 131, 223]. Механизм действия иАПФ хорошо известен и обусловлен «двойной» блокадой – образования АП и разрушения брадикинина, реализующего свои эффекты через вазодилатирующие простаноиды и оксид азота [133, 18]. Эффекты «двойной» блокады следующие. Во-первых, прием препаратов данной группы вызывает развитие периферической вазодилатации. Во-вторых, уменьшается пред- и постнагрузка на сердце, уменьшается ЧСС и АД, уменьшается размер расширенных камер сердца, происходит уменьшение гипертрофии мышцы сердца (замедление процесса ремоделирования сердца), нарастает способность миокарда к сокращению, увеличивается фракция выброса левого желудочка, улучшается наполнение желудочков в диастолу. В-третьих, развивается мочегонный эффект, препараты данной группы оказывают защитное действие на функцию почек, уменьшая интрагломерулярное давление за счет

расслабления уносящей артериолы. И в-четвертых, улучшается функция эндотелия и развивается антиишемический эффект. Данная группа препаратов оказывает свое действие как на уровне проксимальных канальцев почек (уменьшается всасывание натрия и воды), так и на уровне дистальных канальцев почек (уменьшается всасывание натрия) за счет снижения выработки альдостерона. Эффективность данных препаратов, а именно их положительное и защитное влияние на функцию почек, подтверждена многочисленными исследованиями. ИАПФ улучшают качество жизни больных, влияют на количество госпитализаций в сторону их уменьшения. [117, 119, 70]. ИАПФ оказывают влияние на клубочковый аппарат почек: восстанавливают отрицательный заряд базальной мембраны капилляров, улучшают состояние мезангия, что способствует уменьшению альбуминурии [7, 206, 308]. И данный ренопротективный эффект связан не только со способностью этих препаратов снижать уровень АД. У пациентов с нормальным уровнем АД иАПФ также улучшают функциональное состояние почек [7].

ИАПФ «работают» на почке независимо от сохранности ее фильтрационной функции, то есть эффект развивается как у пациентов с нормальным уровнем клубочковой фильтрации, так и у больных со сниженной СКФ [117].

Но у лиц со сниженным уровнем клубочковой фильтрации (особенно со значительным) данные препараты необходимо назначать осторожно, под контролем уровня калия и креатинина крови, так как возможно развитие гиперкалиемии и азотемии [7, 119, 290].

При терапии иАПФ возможно развитие функциональной почечной недостаточности, которая вызвана снятием спазма уносящих артериол клубочков почек. Вследствие данного спазма, СКФ длительное время может быть в пределах нормы при снижении кровоснабжения почек. При устранении констрикции уносящих артериол произойдет уменьшение СКФ на 25% за счет снижения фильтрационного давления и снятия эффекта «плотины» [119]. Хотя степень снижения СКФ может быть разной и зависит от многих факторов, таких как

уровень натрия в крови и уровень его реабсорбции, от выраженности сужения почечной артерии, изначальной величины СКФ и возраста больного. Возраст является одним из факторов риска, ухудшающим функцию почек у больных с ХСН. Кроме того, возраст сам по себе является фактором, приводящим к ухудшению функции почек вообще и темп этого ухудшения - 0,9 мл/мин за 1 год [7, 158]. Ухудшение функции почек при приеме иАПФ проявляется увеличением уровня креатинина крови более чем на 0,3 мг/дл у 15-30% больных с выраженной ХСН и у 5-15% больных с начальными стадиями ХСН [15, 119].

Уменьшая образование АП иАПФ ослабляют не только внутрпочечные гемодинамические, но и пролиферативные эффекты АП. Следовательно, блокада действия АП с помощью иАПФ позволяет сохранить нормальную структуру почечной ткани и предупредить прогрессирование нефросклероза [119, 383].

Антагонисты АП

Базисной группой препаратов для коррекции состояния пациентов с кардиоренальным континуумом выступают АРА II. Механизмом действия АРА является блокада рецепторов к АП типа 1, вследствие чего циркулирующий или локально синтезированный пептид не может связаться со своими рецепторами и оказать патологическое воздействие на ткани [133]. Несмотря на различные точки приложения, антагонисты АП (как и иАПФ) продуцируют сходные сдвиги в гемодинамике: редукция среднего и систолического давления, девальвацию интрагломерулярной гипертензии, индуцируемой расслаблением уносящей артериолы [7]. Блокаторы АТ1-рецепторов нивелируют влияние АП, синтезированного различными не-АПФ путями. Вместе с тем, блокаторы АТ1-рецепторов более селективны, чем иАПФ, так как они не оказывают влияния на тахикинины (в том числе брадикинин). Вследствие этого отрицательные эффекты кумуляции вазоактивных субстанций (кашель) не выявляются при использовании АРАII. У антагонистов АП-ангиотензиновых рецепторов, которые выводятся печенью [7, 337], отсутствует взаимосвязь между количественным содержанием лекарственных препаратов в плазме крови и клиренсом креатинина. Хотя прямого

сравнения в исследовании не проводилось, отмечено, что антагонисты АП будут более безопасны у пациентов с низкой СКФ [7]. Значит эта группа препаратов может использоваться при почечной недостаточности, кроме того, это признано безопасным [7, 119].

β -адреноблокаторы

Крупных проспективных исследований по применению β -адреноблокаторов у больных с дисфункцией почек при ХСН нет. Данные небольших метаанализов противоречивы [11]. Результаты исследования CIBIS-II показали, что при приеме препарата бисопролол не было выявлено достоверных различий по его клиническому эффекту между пациентами с нарушенной функцией почек и пациентами с нормальной почечной функцией [7, 192]. По результатам исследования COMET, регулярный прием метопролола тартрата и карведилола негативно влиял на функцию почек, что проявлялось в снижении клубочковой фильтрации на 8% в год. В 2005 г. были опубликованы данные исследования CIBIS-III. Полученные данные позволяют говорить о безопасности приема бисопролола, относящегося к группе β -адреноблокаторов, у пациентов с дисфункцией почек, а именно об отсутствии у данного препарата нефронегативного эффекта. Однако неясен механизм нефропротективного действия β -блокаторов – или вследствие подавления влияния норадреналина (синтез ренина и спазм артерий, приводящий к снижению почечного кровотока), или вследствие уменьшения ЧСС (удлинение диастолы, увеличение ударного объема и кровоснабжения почки) [7]. β -адреноблокаторы, помимо подавления активности симпато-адреналовой системы [90], подавляют активность и других нейрогормональных систем, таких как – РААС, эндотелиновая система, система цитокинов [64, 119, 163, 255, 159]. Суммируя вышесказанное, β -адреноблокаторы при терапии ХСН не только средства, подавляющие действие катехоламинов на β -адренергические рецепторы, но комплексные нейрогормональные модуляторы, способные замедлять прогрессирование ХСН и оказывать нефропротективное

действие (увеличение СКФ и уменьшение выраженности альбуминурии) [16, 17, 119].

Антагонисты альдостерона

Доказательная база для назначения антагониста альдостерона - спиронолактона существует на сегодняшний день преимущественно для больных с тяжелой ХСН – III-IV ФК [18]. Спиринолактон снижает сердечную смертность на 30% у больных с тяжелой ХСН. Однако отмечено небольшое и значимое по сравнению с плацебо увеличение концентрации креатинина сыворотки у больных, получавших спиронолактон в различных дозах. Кроме того, при назначении спиронолактона увеличивается концентрация K^+ в сыворотке в среднем на 0,3 ммоль/л [96]. Поэтому, при нарушении азотвыделительной и фильтрационной функции почек, которые проявляются увеличением уровня сывороточного креатинина более 130 мкмоль/л и уменьшением уровня СКФ ниже 60 мл/мин, почечной недостаточности в анамнезе, повышении уровня калия в крови более 5,2 ммоль/л совместное использование АМКР и иАПФ необходимо проводить под внимательным контролем (клиническим и лабораторным). Первое обоснование целесообразности сочетания трех НГ-модуляторов (иАПФ+ β -адреноблокатор+антагонист альдостерона) для лечения больных III-IV ФК ХСН показано в исследовании RALES. Выбирая спиронолактон в качестве третьего НГ-блокатора (в дополнение к иАПФ и β -адреноблокатору), полностью исключается вероятность развития феномена «ускользания» блокады синтеза альдостерона, снижается риск внезапной смерти, исключается риск развития гипотонии [18]. Целесообразность применения антагониста альдостерона - эплеренона у пациентов с легкой ХСН (II ФК) отражена в клиническом исследовании EMPHASIZE-HF [387]. Суть исследования заключалась в приеме АМКР - эплеренона на протяжении 21 месяца как дополнительного (третьего) НГ - модулятора. Прием данного препарата приводил к уменьшению летальности от кардиальной патологии и уменьшению частоты госпитализации вследствие декомпенсации ХСН. Более того, прием эплеренона в суточной дозе 39,1 мг не

ухудшает почечную функцию и не повышает уровень калия в крови до жизнеугрожающего.

Диуретики

Пациент с клинически выраженной дисфункцией почек вынужден принимать большие дозы петлевых диуретиков с целью достижения эуволемического состояния, что улучшает качество их жизни. Оказывая положительное симптоматическое действие, они ведут к повышению нейрогуморальной активности – этого основного патогенетического звена прогрессирования ХСН. Увеличивается активность не только РААС, но и симпатико - адреналовой системы, что выражается в стойком повышении содержания норадреналина в плазме крови [11]. При этом наблюдается существенное снижение гломерулярной функции, что требует увеличения дозы диуретиков [6]. Наиболее распространенным петлевым диуретиком в настоящее время является фуросемид. Так, применение фуросемида у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка ведет к выраженной активации РААС, что способствует ремоделированию левого желудочка. Торасемид в меньшей степени активировать РААС [105]. Еще в 90-х г.г. существовали мнения о подавляющем действии торасемида на РААС [360, 361]. Патогенез действия препарата обусловлен его блокирующим влиянием на минералкортикоидные рецепторы. Вследствие этого происходит уменьшение выработки коллагена и на уровне сердечной мышцы данный эффект будет проявляться уменьшением фиброзных изменений. Иными словами, торасемид тормозит ремоделирование сердца у больных ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка [384, 245]. Применение тиазидных диуретиков может вызывать ряд неблагоприятных метаболических нарушений со стороны липидного обмена, гиперурикемию, повышает риск конечной стадии болезни почек [11]. Поэтому у пациентов с нарушением функции почек тиазидные диуретики не могут рассматриваться в качестве препаратов выбора [7]. Ни для кого не секрет, что тиазидные диуретики прекращают работать при резко сниженной СКФ и терминальной почечной

недостаточности (ХБП IV и V стадий), а также неэффективны при увеличении уровня сывороточного креатинина более 160 мкмоль/л [7]. Поэтому данные диуретические препараты должны использоваться совместно с петлевыми диуретиками. Продолжительная и интенсивная диуретическая терапия может вызывать нефронегативный эффект, который заключается в ухудшении фильтрационной функции почек в виде снижения СКФ и увеличении концентрации сывороточного креатинина и приводит к состоянию рефрактерности по отношению к диуретикам. Мочегонные препараты оказывают свой нефроповреждающий эффект на страдающем при ХСН органе и данный факт лишь увеличивает негативное влияние диуретиков на состояние почек.

Диуретики при ХСН следует использовать совместно с препаратами из группы иАПФ для получения нефропозитивного эффекта, тогда как прием лишь одних мочегонных препаратов усугубит функцию почек [7, 105].

Таким образом, анализируя литературные данные, можно утверждать, что проблема дисфункции почек на фоне ХСН в настоящее время остается актуальной. Это связано с широким распространением СН, взаимообусловленностью патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках, предсказуемостью конечных результатов такого сочетания. В связи с этим, на сегодняшний день растет интерес к проблеме первичной профилактики ХБП у лиц с сердечно-сосудистой патологией. В литературе недостаточно данных о распространенности факторов риска ХБП у больных с ХСН. Кроме того, неясно, какие показатели СКФ считаются фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. У больных с ХСН мало публикаций по распространенности повышенной альбуминурии, нет однозначного ответа на вопрос, с поражением какого отдела почек связана альбуминурия. Недостаточно изучена функция канальцевого аппарата почек у больных ХСН. В последнее время интенсивно изучается взаимосвязь между ХСН и анемией. Частота анемии у больных с ХСН, по данным разных авторов, колеблется в широких пределах. Противоречивы сведения о структуре

анемических состояний у пациентов с ХСН. Нет ясности относительно патогенеза анемии при ХСН. В литературе мало сведений о влиянии на функциональное состояние почек стандартной терапии ХСН, особенно по влиянию на канальцевый аппарат почек.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика групп больных

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 ГKB №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: быстрая утомляемость - 125 больных (74,9%), одышка - 105 больных (62,9%), сердцебиение - 84 больных (50,3%), ортопноэ - 3 больных (1,8%), ночной кашель - 22 больных (13,2%); клинических признаков: тахикардия - 37 больных (22,2%), нерегулярный пульс - 32 больной (19,2%), смещение верхушечного толчка влево - 40 больных (24%), хрипы в легких - 22 больных (13,2%), укорочение перкуторного звука в нижних отделах легких - 22 больных (13,2%), тахипноэ - 3 больных (1,8%), данные рентгенограммы органов грудной клетки (застой в

легких) - у 147 больных (88%); объективных признаков дисфункции миокарда левого желудочка по данным ЭхоКГ: систолическая дисфункция левого желудочка (СДЛЖ) - 20 больных (12%), диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) - 133 больных (79,6%), систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка (СДДЛЖ) - 14 больных (8,4%).

Критериями исключения из исследования являлись острая декомпенсированная сердечная недостаточность, 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±6,8 лет), 62 больных имели II ФК (2 группа, средний возраст – 59,5±12,3 лет), 61 больной – III-IV ФК (3 группа, средний возраст – 66,1±10,4 лет). Этиология ХСН в зависимости от ФК представлена в таблице 1. Группу сравнения составили 20 практически здоровых лиц (средний возраст – 55,2±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 данных препаратов или противопоказаний к их применению. Индивидуальные для каждого пациента дозы препаратов были оттитрованы с начальных до максимально переносимых или целевых. При I ФК у 13 человек

(92,9±2,4%) в программу лечения включались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Одному пациенту препарат этой группы не был назначен в связи с исходной гипотензией. У 5 пациентов (35,7±1,3%) - β-блокаторы и у 8 больных (57,1±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±1,5%) - β-блокаторы, 15 больных (78,9±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%±1,8%) получали иАПФ, 6 пациентов (66,7%±1,2%) - β-блокаторы, 6 больных (66,7%±1,2%) - антагонист альдостерона (спиронолактон в дозе 25-50 мг/сут в качестве нейрогормонального модулятора), 7 больных (77,8%±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 антагонисты альдостерона, так как симптомы СН были купированы на фоне лечения иАПФ и β-блокаторами. Пациентам II и III-IV ФК ХСН диуретические препараты назначались при наличии признаков застоя. Определялась расчетная суммарная доза диуретиков (СДД). 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).

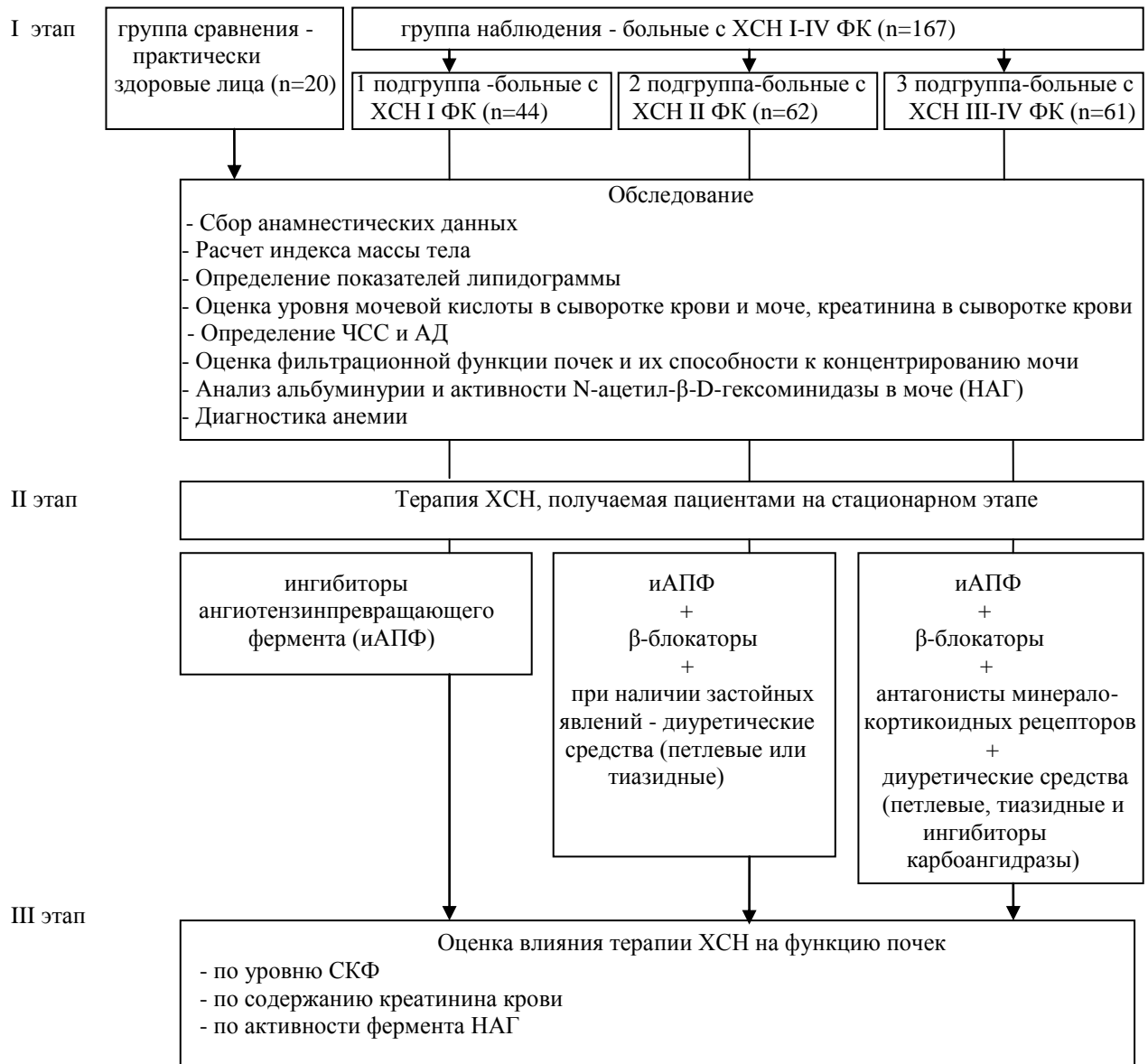


Рисунок 1. Дизайн исследования

2.2 Методы и дизайн исследования

Комплексное обследование включало в себя анамнестические, общеклинические данные, общеклинические и биохимические лабораторные методы исследования. Анамнестические данные: возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний, факт приема лекарственных средств: иАПФ, β -блокаторов, антагонистов альдостерона, диуретиков.

Производился расчет ИМТ, как отношение массы тела к величине роста, возведенной в квадрат. В зависимости от значения ИМТ определяли питательный статус больных согласно рекомендациям рабочей группы экспертов ВОЗ (1997): нормальный ИМТ - 18,5-24,9 кг/м², повышенное питание - 25,0-29,9 кг/м², ожирение - 30,0 кг/м² и выше, пониженное питание - ниже 18,5 кг/м².

Определяли параметры стандартной липидограммы: суммарный уровень холестерина (ХС), холестерина ЛПВП и триглицеридов (ТГ) с последующим расчетом содержания холестерина во фракции ЛПНП.

Оценивали уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови и моче (суточную экскрецию МК), креатинина и глюкозы в сыворотке крови.

Всем пациентам проводилось измерение артериального давления (АД) в положении сидя через 5 минут отдыха на левой руке. Измерение проводилось трижды с интервалом в 3 минуты с расчетом среднего значения АД. Производился подсчет среднего гемодинамического АД по формуле: АД среднее гемодинамическое = ДАД + 1/3АДП, где ДАД – диастолическое артериальное давление; АДП – артериальное давление пульсовое (САД – ДАД); САД – систолическое артериальное давление. Определяли число сердечных сокращений (ЧСС) в покое (измерение Ps на лучевой артерии на протяжении 60 секунд в положении сидя) и разделяли на категории: менее 60 уд/мин, 60-80 уд/мин, более 80 уд/мин.

Проводили рентгенографию органов грудной клетки для выявления венозного застоя в легких.

Фильтрационную функцию почек оценивали по двум методам: клиренсу эндогенного креатинина (по пробе Реберга-Тареева), а также расчетным методом - по формуле Кокрофта-Голта, стандартизированных на площадь поверхности тела пациента. Определяли суточный ритм фильтрации, вычисляя скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина 8 раз в течение суток за каждые 3 часа, рассчитывали также средние значения СКФ в дневные и ночные часы.

Дисфункцию почек диагностировали согласно NKF K/DOQI, Guidelines (2002) и Национальным Рекомендациям по ХБП: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению (2012). Критерием снижения функции почек считали уровень СКФ, находящийся ниже значений 90 мл/мин/1,73 м²: 60-89 мл/мин/1,73 м² - незначительное снижение, 45-59 мл/мин/1,73 м² - умеренное снижение, 30-44 мл/мин/1,73 м² - существенное снижение, 15-29 мл/мин/1,73 м² - резко сниженная СКФ, < 15 мл/мин/1,73 м² - терминальная почечная недостаточность. Величину СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² считали высокой или оптимальной.

У всех больных определяли уровень альбуминурии с помощью набора реактивов для количественного определения альбуминов в моче (Microalbuminuria Assay «Orion Diagnostica»). За высокую альбуминурию (A2) принимали концентрацию альбумина в суточной моче в диапазоне 30-299 мг/сут, высоконормальный (A1) уровень альбуминурии - 10-29 мг/сут.

Определяли активность НАГ 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), который образуется при ферментативном расщеплении 4-нитрофенил-N-ацетил- β -D-глюкозамина (Шараев П.Н. и соавт., 2004). Производили учет суточного диуреза (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 (ОПМ) 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. Определяли эритроцитарные индексы (средний объем эритроцита – MCV, среднее содержание Hb в эритроците - MCH и средняя концентрация Hb в эритроците - MCHC), количество эритроцитов, показатель гематокрита (Ht). Оценивали показатели обмена железа - сывороточное железо (СЖ), общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС) и коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ) - как показателя количества железа, доступного для эритропоэза.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами описательной, параметрической и непараметрической статистики на персональном компьютере с помощью 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).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. КЛИНИКО – ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

3.1 Функциональное состояние почек у больных с ХСН

При изучении канальцевой функции у больных ХСН было выявлено, что по мере нарастания ФК ХСН происходит достоверное повышение в моче уровня N-ацетил-β-D-гексозаминидазы (НАГ). Так, повышение в моче уровня фермента НАГ отмечалось у 66,7±15,7% больных с I ФК, у 85±7,9% и у 91±16,5% пациентов со II и III-IV ФК соответственно (различие между ФК недостоверно, $p > 0,05$). Средний уровень НАГ имел статистически значимо большее значение у пациентов I ФК, II ФК и III-IV ФК ХСН относительно группы сравнения ($p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно) (таблица 2).

Иными словами, на фоне усугубления ФК ХСН повышается уровень НАГ в моче.

Таблица 2- Активность N-ацетил-β-D-гексозаминидазы (по данным исследования 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 -
* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Средняя СКФ у больных с повышенным уровнем НАГ в моче составляет 54,6±22,6 мл/мин/1,73 м², 76,3±32,1 мл/мин/1,73 м² – у больных с нормальным уровнем НАГ (различие достоверно, $p < 0,05$). В группе лиц с повышенным

уровнем НАГ в моче по сравнению с группой с нормальным уровнем НАГ в моче достоверно выше частота сниженной СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² - 80±8% и 26,7±11,4% соответственно ($p < 0,001$). При корреляционном анализе по группе ХСН в целом между показателями НАГ и уровнем общего ХС, СКФ, ИМТ достоверных связей выявлено не было ($r = -0,07$, $p = 0,71$; $r = -0,11$, $p = 0,68$; $r = -0,03$, $p = 0,91$ соответственно). Установленные реакции позволяют рассматривать динамику НАГ, как независимый и более ранний предиктор поражения почек при ХСН. При сравнении динамики показателей НАГ в моче и креатинина в сыворотке крови оказалось, что 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, о чем свидетельствует повышенное содержание НАГ в моче. Повышение активности НАГ в моче по мере прогрессирования ХСН можно расценить как нарастающее повреждение канальцевого аппарата почек. Специально отметим, что достоверное повышение активности НАГ в моче наблюдается уже у пациентов I ФК ХСН, что позволяет отнести установленные нами сдвиги к маркерам раннего поражения канальцевого аппарата почек при ХСН.

При определении концентрации альбумина в моче у больных с ХСН выявлены статистически значимые отличия между показателями в группе сравнения и у больных с III-IV ФК ($p < 0,001$; таблица 3), а также между показателями I, II ФК с III-IV ФК ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). Высокая (A2) альбуминурия по ХСН в целом выявлялась у 24±7% (30–299 мг/сут), высококонормальный (A1) уровень альбуминурии (10–29 мг/сут) – у 16±6% больных. Очень высокий (300–1999 мг/сут, A3) и нефротический (>2000 мг/сут, A3) уровни альбуминурии не выявлялись ни у одного больного. В случаях высокой (A2) альбуминурии, обычные биохимические способы оценки протеинурии в разовых порциях мочи дали отрицательные результаты. При анализе альбуминурии у больных ХСН с учетом ФК выявлено, что при II ФК

высокую (A2) альбуминурию имели $23,5 \pm 10,3\%$ исследуемых, при III-IV ФК - $40 \pm 12,9\%$, при I ФК такие пациенты отсутствовали (различие между ФК недостоверно, $p > 0,05$). Также с увеличением ФК ХСН наблюдается повышение средних значений альбуминурии: с $23,3 \pm 6,1$ мг/сут при II ФК до $49,1 \pm 17,7$ мг/сут у больных с III-IV ФК (между ФК выявлена тенденция к достоверности, $p = 0,06$). Максимальный уровень альбуминурии по ХСН в целом составил 92,9 мг/сут.

Таблица 3 - Активность N-ацетил- β -D-гексозаминидазы (по данным исследования 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	$90,5 \pm 32,1$	$74,4 \pm 27,1^*$	$92,3 \pm 38,9^{**}$	$124,5 \pm 46,3^{***}$	$39,8 \pm 4,6$

Примечание. Статистическая значимость различий с группой сравнения -

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Таким образом, достоверное повышение содержания альбумина в моче, по отношению к показателям группы сравнения, наблюдалось только у больных ХСН III-IV ФК. Установлены статистически значимые отличия по содержанию альбумина в моче между данными у больных I, II ФК и 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. Максимальный уровень альбуминурии составил 92,9 мг/сут. По группе больных ХСН в целом высокая (A2) альбуминурия выявлялась у 24%, а высоконормальный (A1) уровень – у 16% больных.

Средняя СКФ у больных с высокой (A2) альбуминурией составляет $59,5 \pm 18,8$ мл/мин/1,73 м², $74,8 \pm 26,7$ мл/мин/1,73 м² – у больных с оптимальной (A0) альбуминурией (различие недостоверно, $p > 0,05$). Из числа больных с высокой (A2) альбуминурией $72,7 \pm 13,4\%$ имеют СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² против $31,6 \pm 10,7\%$ больных с оптимальной (A0) альбуминурией (различие

достоверно, $p < 0,05$). У $18,2 \pm 1,6\%$ больных высокая (A2) альбуминурия выявлялась при нормальной СКФ. Среди больных с оптимальным (A0) уровнем альбуминурии: у $68,4 \pm 10,7\%$ выявлялось снижение СКФ (СКФ < 90 мл/мин/1,73 м²), у $5,3 \pm 1,1\%$ - гиперфльтрация (СКФ > 140 мл/мин/1,73 м²) и только у $26,3 \pm 10,1\%$ больных СКФ была в пределах нормы.

Таким образом, у больных с высокой (A2) альбуминурией, в сравнении с пациентами с оптимальным (A0) уровнем альбуминурии, наблюдаются более низкие значения СКФ, в частности, среди них достоверно чаще выявляются значения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². У 73,7% больных с оптимальным (A0) 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).

Высоконормальный (A1) уровень альбуминурии выявлялся у $33,3 \pm 10,2\%$ больных при I ФК, у $11,8 \pm 2,6\%$ больных при II ФК и при III-IV ФК у $20 \pm 9,8\%$ больных (различие между ФК недостоверно, $p > 0,05$). При рассмотрении больных с высококонормальным (A1) уровнем экскреции альбумина с мочой СКФ была меньше 90 мл/мин/1,73 м² у $55,6 \pm 16,6\%$; у $11,1 \pm 1,5\%$ больных отмечалось состояние гиперфльтрации и лишь у $33,3 \pm 9,7\%$ больных СКФ была в пределах нормы.

Таким образом, аналогичные разнонаправленные изменения СКФ: гипо- или гиперфльтрация, установлены у 6 больных ($66,7\% \pm 1,3\%$) с высококонормальным (A1) уровнем альбумина в моче, и лишь у трети пациентов - 3 человека ($33,3\% \pm 1,3\%$) СКФ была в пределах нормы. Таким образом, повышение альбуминурии или отклонение показателей СКФ от нормальных значений могут наблюдаться изолированно. Хотя считается, что повышение альбуминурии, как ранний маркер дисфункции почек, должно всегда опережать снижение СКФ и для выявления дисфункции почек могло бы быть достаточно теста на альбуминурию [3, 131]. В связи с этим, необходимо использовать разные подходы к выявлению

почечной дисфункции, а именно параллельное исследование мочи и сывороточного креатинина с расчетом СКФ.

Таким образом, у больных ХСН имеет место достоверное повышение активности НАГ в моче, по отношению к данным группы сравнения, причем даже у больных I ФК ХСН, а достоверное повышение средней концентрации альбумина в моче определяется только у больных с III-IV ФК. Эти факты, по нашему мнению, свидетельствуют об опережающем повреждении канальцев относительно клубочков почек у больных с ХСН.

При проведении корреляционного анализа полученных данных у больных ХСН по группе в целом между показателями альбуминурии и уровнем сывороточного креатинина, общего ХС, МК, СКФ, ИМТ, НАГ достоверных связей выявлено не было ($r=0,04$, $p=0,88$; $r=0,04$, $p=0,83$; $r=-0,2$, $p=0,35$; $r=0,16$, $p=0,58$; $r=0,13$, $p=0,63$; $r=0,19$, $p=0,47$ соответственно). Концентрация альбумина в моче коррелировала с возрастом ($r=-0,37$; $p=0,049$), уровнем ТГ в крови ($r=-0,62$; $p=0,041$).

Состояние фильтрационной функции почек (средней величины СКФ и суточного ритма СКФ, изменчивости фильтрации на протяжении суток) оценивали по двум методам: клиренсу эндогенного креатинина (по пробе Реберга-Тареева), а также расчетным методом - по формуле Кокрофта-Голта, стандартизированных на площадь поверхности тела пациента. В норме, у здоровых лиц, средний минутный объем СКФ в дневные часы незначительно превышал аналогичный показатель в ночные часы. Колебания СКФ в норме находились в интервале от 68 до 180 мл/мин/1,73 м², изменчивость СКФ на протяжении суток, в среднем, равна $91,8 \pm 8,6$ мл/мин/1,73 м².

При оценке фильтрационной функции почек расчетным методом - по формуле Кокрофта-Голта, стандартизированной на площадь поверхности тела пациента, выявлено достоверное снижение значений базальной СКФ у больных со II, III-IV ФК по отношению к данным группы сравнения. Иными словами, СКФ статистически значимо снижается при увеличении ФК ХСН (таблица 4).

Таблица 4 - Базальные показатели СКФ

Группы обследованных	По ХСН в целом, n=162	ХСН I ФК, n=42	ХСН II ФК, n=60	ХСН III-IV ФК, n=60	Группа сравнения, n=20
СКФ (по формуле Кокрофта-Голта), мл/мин/1,73 м ²	71,6±29,3	89,4±38,9	69,7±22,4***	50,3±17,6***	96,4±8,0

Примечание. Статистическая значимость различий с группой сравнения -

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

Оптимальный или высокий уровень СКФ (≥ 90 мл/мин/1,73 м²) отмечен у 37,5±8,6% пациентов с ХСН I ФК, из них у 25±12,5% регистрируется гиперфилтрация (СКФ >140 мл/мин/1,73 м²), у 20,7±5,3% больных с ХСН II ФК и оптимальные или высокие значения филтрации не отмечались ни у одного из пациентов с ХСН III-IV ФК. СКФ 60-89,9 мл/мин/1,73 м² выявлена у 40,6±8,7% больных с I ФК, у 37,9±6,4% пациентов со II ФК и при III-IV ФК ХСН у 37,5±9,9% больных - незначительно сниженный уровень филтрации. СКФ 30-59,9 мл/мин/м² встречалась с ХСН I ФК у 18,8±6,9% обследованных, у 39,7±6,4% - с ХСН II ФК и у 50±10,2% исследуемых с ХСН III-IV ФК - умеренно сниженная филтрация. СКФ <30 мл/мин/1,73 м² - значительно сниженная филтрация наблюдалась в 3,1±1,1% случаев при I ФК, в 1,7±0,7% - при II ФК и в 12,5±6,8% - при III-IV ФК ХСН.

Таким образом, среднесуточный показатель филтрации достоверно снижается лишь у больных со II, III-IV ФК. При этом, если у больных с I ФК наиболее часто СКФ находилась в пределах нормальных значений или наблюдалось ее незначительное снижение, при II ФК – незначительное и умеренное снижение, однако с сохраненной СКФ (≥ 90 мл/ мин/1,73 м²) у части пациентов, то при III-IV ФК определялось незначительное и умеренное снижение уровня филтрации, при отсутствии пациентов с нормальными значениями СКФ, а также увеличение числа пациентов со значительным снижением СКФ. Необходимо отметить тот факт, что только у пациентов с I ФК ХСН выявлен синдром относительной базальной гиперфилтрации (значение СКФ >140 мл/мин/1,73 м²). Указанный феномен косвенно свидетельствует о том, что все

имеющиеся нефроны функционируют на пределе своих возможностей, являясь, таким образом, ведущим фактором в развитии и прогрессировании патологии почек [83, 88]. Снижение клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин/1,73 м² отмечалось при I ФК у 59,4±8,7% обследованных, при II ФК - у 77,6±5,5% больных и у 87,5±6,8% пациентов с III-IV ФК ХСН (различие между I и II ФК, а также между I и III-IV ФК достоверно; $p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно). Снижение клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² установлено при ХСН I ФК в 21,9±7,3% случаев, при ХСН II ФК - в 41,4±6,5% и в 62,5±9,9% случаев при ХСН III-IV ФК. Выявлено статистически значимое различие между данными у пациентов II и III-IV ФК ($p < 0,01$).

При анализе суточного ритма фильтрационной функции почек выявлено следующее. По мере нарастания ФК ХСН происходит увеличение числа больных со сниженными средними значениями СКФ в дневные часы: 50,8±6,3%, 61,4±5,3% и 76,3±5,5% (I, II, III-IV ФК соответственно). Выявлены статистически значимые отличия по средним значениям СКФ в дневные часы между показателями в группе сравнения и у больных соответствующих ФК (таблица 5).

Таблица 5 - 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 –
* - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$.

При оценке средних значений СКФ в ночные часы выявляется достоверное различие между данными в группе сравнения и у больных III-IV ФК ($p < 0,01$). У пациентов III-IV ФК ХСН наблюдается уменьшение как средних значений СКФ в ночные часы, так и частоты сниженных средних значений СКФ в ночное время: 71,4±5,7%, 73,5±4,8% и 66,1±6,2% (I, II, III-IV ФК соответственно). Разница

между средними показателями СКФ в ночные и дневные часы при I ФК - 14,1 мл/мин/1,73 м² (20,6%; p<0,01) и 9 мл/мин/1,73 м² (10,2%; p<0,05) - у пациентов III-IV ФК (таблица 6). Таким образом, СКФ в ночные часы преобладает над СКФ в дневные часы и данный факт наиболее часто имеет место у больных «низких» ФК ХСН.

Таблица 6 - Различие средних показателей клубочковой фильтрации в дневные и ночные часы

Группы обследованных	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Различие	
		t	p
Группа сравнения, n=17	$\frac{86,4 \pm 6,3}{83,3 \pm 4,9}$	0,39	>0,05
ХСН I ФК, n=44	$\frac{66,4 \pm 3,1}{80,5 \pm 3,6}$	2,99	<0,01
ХСН II ФК, n=45	$\frac{60,6 \pm 2,2}{79,0 \pm 3,7}$	3,36	<0,01
ХСН III-IV ФК, n=22	$\frac{56,2 \pm 2,8}{65,2 \pm 3,4}$	2,07	<0,05

Примечание. Над чертой – средние показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в дневные часы, под чертой – СКФ в ночные часы.

Иными словами, выявлено статистически значимое снижение средних значений СКФ в дневное время у больных всех ФК. Статистически значимое снижение средних значений СКФ в ночное время наблюдается только у пациентов III-IV ФК. Все вычисленные средние значения СКФ в дневные и ночные часы имеют статистически значимые отличия от соответствующих средних группы сравнения. Также обнаружены статистически значимые отличия по степени снижения фильтрации в ночное время между показателями у больных I, II ФК и III-IV ФК. Отметим также, что разница между СКФ в дневное и ночное время, с нарастанием клубочковой фильтрации ночью, установлена у пациентов I и II ФК при более высоком доверительном уровне, чем у пациентов III-IV ФК. Таким образом, у больных с I и II ФК наблюдается явная декомпозиция суточного клиренса эндогенного креатинина: снижение СКФ в дневные часы и, видимо, компенсаторное увеличение в ночные часы. В то же время у больных с III-IV ФК суточная кривая фильтрации отличается монотонным характером: сходное

снижение СКФ в дневные и ночные часы. Последний факт, по нашему мнению, несомненно, свидетельствует о снижении компенсаторного резерва почек при прогрессировании ХСН.

При изучении изменчивости фильтрации в течение суток достоверных различий средних показателей у больных с ХСН от аналогичного показателя лиц группы сравнения выявлено не было ($p > 0,05$; таблица 7). Вместе с тем, наблюдалась тенденция к уменьшению изменчивости фильтрации в течение суток по мере нарастания ФК ХСН.

Таблица 7 - Изменчивость фильтрации в течение суток у больных с ХСН

Группы обследованных	ХСН I ФК, n=44	ХСН II ФК, n=45	ХСН III-IV ФК, n=22	Группа сравнения, n=17
Изменчивость фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	92,9±4,8	81,1±4,8	76,6±4,5	91,8±8,6

Изменения фильтрации в течение суток, т.н. «суточная эластичность», недостоверны (в подавляющем большинстве случаев она сохраняется нормальной при I ФК ХСН и нарушается при II, III-IV ФК ХСН).

При вычислении с использованием разных формул СКФ у больных по группе ХСН в целом имела следующие значения: СКФ по Кокрофту-Голту - 79,2±21,3 мл/мин, СКФ по Кокрофту-Голту, стандартизированная на площадь поверхности тела пациента - 76,5±19,8 мл/мин/1,73 м², СКФ MDRD - 71,7±20,2 мл/мин/1,73 м², СКФ СКД-ЕРІ - 73,8±21,9 мл/мин/1,73 м², при этом достоверных различий по СКФ между расчетными формулами выявлено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, при сравнении расчетных методов оценки СКФ у больных по группе ХСН в целом достоверных различий по среднему уровню СКФ между расчетными формулами выявлено не было.

Анализ расчета СКФ с использованием разных формул показал: по формуле Кокрофта-Голта 1,3% пациентов (n=1) имели высокий уровень фильтрации (СКФ > 140 мл/мин), 18,4% (n=14) - оптимальный уровень фильтрации (СКФ ≥ 90 мл/мин), 38,2% (n=29) - незначительно сниженный уровень (СКФ 60-89,9 мл/мин),

36,8% (n=28) - умеренно сниженную фильтрацию (СКФ 30-59,9 мл/мин), 5,3% (n=4) - значительно сниженную фильтрацию (СКФ < 30 мл/мин). По формуле Кокрофта-Голта, стандартизированной на поверхность тела пациента 1,3% пациентов (n=1) имели высокий уровень фильтрации, 13,2% (n=10) - оптимальный уровень фильтрации, 40,8% (n=31) - незначительно сниженный уровень, 40,8% (n=31) - умеренно сниженную фильтрацию, 3,9% (n=3) - значительно сниженную фильтрацию. При расчете по формуле MDRD не было выявлено больных с высокой фильтрацией. Оптимальная фильтрация была выявлена у 6,6% (n=5) больных, 44,7% (n=34) пациентов имели незначительно сниженную СКФ, 46,1% (n=35) - умеренно сниженную фильтрацию, а 2,6% (n=2) - значительно сниженную фильтрацию. По формуле СКД-ЕПІ также, как и при расчете по формуле MDRD, не было выявлено больных с высокой фильтрацией. Оптимальная фильтрация была у 7,9% (n=6), незначительно сниженный уровень СКФ - у 43,4% (n=33), умеренно сниженная фильтрация - у 44,7% (n=34), а значительно сниженный уровень СКФ - у 4% (n=3) больных.

Таким образом, при анализе оценки СКФ с использованием разных формул у больных с ХСН гиперфильтрация была выявлена при расчете по формуле Кокрофта - Голта и Кокрофта - Голта, стандартизированной на поверхность тела пациента, однако достоверных различий по частоте встречаемости СКФ > 140 мл/мин; мл/мин/1,73 м² между расчетными формулами выявлено не было (p>0,05). Оптимальный уровень фильтрации у больных с ХСН чаще выявлялся при расчете по формуле Кокрофта - Голта в сравнении с формулой MDRD - 18,4% против 6,6% (p<0,05), в сравнении с формулой СКД-ЕПІ выявлена тенденция к достоверности - 18,4% против 7,9% (t=1,93; p=0,055). Достоверных различий по частоте встречаемости нормального уровня фильтрации при расчете по формуле Кокрофта - Голта, стандартизированной на площадь поверхности тела пациента в сравнении с формулами MDRD и СКД-ЕПІ выявлено не было (p>0,05). Достоверных различий по частоте встречаемости сниженного уровня фильтрации у больных по группе ХСН в целом между разными формулами выявлено не было

($p > 0,05$). Таким образом, формула Кокрофта - Голта может использоваться для оценки СКФ у больных с ХСН, но с условием стандартизации значения к поверхности тела пациента.

Средняя СКФ по группе ХСН в целом в пробе Реберга-Тареева, пробе Реберга - Тареева, стандартизированной на площадь поверхности тела имела следующие значения: $75,9 \pm 20,8$ мл/мин, $74,3 \pm 18,2$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ соответственно, при этом достоверных различий по СКФ между пробой Реберга - Тареева, пробой Реберга - Тареева, стандартизированной на площадь поверхности тела выявлено не было ($p > 0,05$). При сравнении расчетных методов и клиренсового метода (проба Реберга - Тареева) оценки СКФ по группе ХСН в целом достоверных различий по среднему уровню СКФ между расчетными формулами и пробой Реберга - Тареева, пробой Реберга - Тареева, стандартизированной на площадь поверхности тела выявлено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, при сравнении расчетных методов и клиренсового метода (проба Реберга - Тареева) оценки СКФ по группе ХСН в целом достоверных различий по среднему уровню СКФ между расчетными формулами и пробой Реберга - Тареева, пробой Реберга - Тареева, стандартизированной на площадь поверхности тела выявлено не было.

Анализ фильтрационной функции почек по клиренсу эндогенного креатинина в пробе Реберга - Тареева, пробе Реберга - Тареева, стандартизированной на поверхность тела пациента по группе ХСН в целом показал: гиперфильтрацию имели по 1,4% пациентов ($n=2$), 15% ($n=21$) и 12,9% ($n=18$) пациентов соответственно имели нормальный уровень фильтрации, 42,2% ($n=59$) и 40,7% ($n=57$) - незначительно сниженный уровень СКФ, 39,3% ($n=55$) и 41,4% ($n=58$) - СКФ 30-59 мл/мин, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ соответственно, 2,1% ($n=1$) и 3,6% ($n=5$) больных имели фильтрацию менее 30 мл/мин, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ соответственно. Достоверных различий по частоте встречаемости разных категорий СКФ у больных по группе ХСН в целом между расчетными формулами

и пробой Реберга - Тареева, пробой Реберга - Тареева, стандартизированной на поверхность тела пациента выявлено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, анализ фильтрационной функции почек по клиренсу эндогенного креатинина в пробе Реберга - Тареева, пробе Реберга - Тареева, стандартизированной на поверхность тела пациента по группе ХСН в целом показал, что достоверных различий по частоте встречаемости разных категорий СКФ у больных по группе ХСН в целом между расчетными формулами и пробой Реберга - Тареева, пробой Реберга - Тареева, стандартизированной на поверхность тела пациента выявлено не было.

Таким образом, как проба Реберга - Тареева, так и проба Реберга - Тареева, стандартизированная на площадь поверхности тела пациента могут использоваться для оценки СКФ у больных с ХСН.

Выявлены статистически значимые отличия по среднему уровню креатинина крови между показателями в группе сравнения и у больных со II, III-IV ФК ХСН (таблица 8). При этом уровень сывороточного креатинина превышал нормальные значения (≥ 115 мкмоль/л у мужчин и ≥ 107 мкмоль/л у женщин, Зайцева В.П. и соавт., 2015) у $2,2 \pm 1,1\%$ больных с I ФК, у $12 \pm 2,4\%$ и у $17,9 \pm 3,8\%$ пациентов со II и III-IV ФК соответственно (различие между ФК недостоверно, $p > 0,05$).

Таблица 8 - Базальный уровень сывороточного креатинина у больных с ХСН

Группы обследованных	По ХСН в целом, n=162	ХСН I ФК, n=42	ХСН II ФК, n=60	ХСН III-IV ФК, n=60	Группа сравнения, n=20
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	$96,6 \pm 18,4$	$87,1 \pm 18,1$	$98,8 \pm 16,3^{***}$	$104,0 \pm 22,4^{***}$	$79,6 \pm 4,3$

Примечание. Статистическая значимость различий с группой сравнения -

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

Таким образом, достоверное повышение среднего уровня сывороточного креатинина, но в пределах референсных значений, против среднего значения в группе сравнения, наблюдается у пациентов II, III-IV ФК. По мере нарастания

ФК ХСН увеличивается число больных с уровнем сывороточного креатинина, превышающего нормальные значения, хотя достоверных различий в средних показателях креатининемии у больных с различными ФК выявлено не было.

При проведении сравнительной оценки функции почек по уровню сывороточного креатинина и СКФ с использованием формулы Кокрофта-Голта, выявлено повышение креатинина у 2,2%, 12% и 17,9% исследуемых, а снижение СКФ <90 мл/мин/1,73 м², рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта, у 62,5%, 79,3%, 100% пациентов (I, II и III-IV ФК соответственно). То есть у большинства больных, несмотря на нормальный уровень сывороточного креатинина, регистрируется снижение клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин/1,73 м². Это еще раз свидетельствует о том, что диагностика функционального состояния почек у больных ХСН не должна базироваться только на определении сывороточного креатинина. Так же, как и при первичной патологии почек, для оценки почечной функции при ХСН, в первую очередь, необходим анализ СКФ.

Снижение СД отмечалось у всех больных, составив при I ФК $92 \pm 3,2\%$, II ФК – $85,2 \pm 3,6\%$, III-IV ФК – $72,1 \pm 5,6\%$ от среднего значения в группе сравнения. Снижение СД происходило в основном за счет уменьшения скорости диуреза в дневные часы ($p < 0,001$; таблица 9).

Таблица 9 - Средние показатели диуреза по данным пробы Зимницкого

Группы обследованных	Суточный диурез, мл	Средняя скорость минутного диуреза	
		В дневные часы	В ночные часы
Группа сравнения, n=20	1291,8±86,8	0,93±0,07	0,83±0,06
ХСН I ФК, n=44	1046,8±46,1*	0,64±0,03***	0,82±0,04
ХСН II ФК, n=45	972,0±37,0**	0,58±0,03***	0,8±0,04
ХСН III-IV ФК, n=22	826,2 ±35,0***	0,54±0,03***	0,62±0,04**

Примечание. Статистическая значимость различий с группой сравнения -

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

Статистически достоверное снижение НД по отношению к соответствующему показателю в группе сравнения зарегистрировано лишь у больных с III-IV ФК.

Сравнив средние значения ДД/НД, были выявлены статистически значимые отличия у пациентов I и II ФК. Так, ДД/НД у больных I ФК составил $0,89 \pm 0,07$ (в группе сравнения – $1,2 \pm 0,08$; $p < 0,05$), у больных II ФК – $0,84 \pm 0,04$ ($p < 0,01$), а у больных III-IV ФК – $0,98 \pm 0,06$ ($p > 0,05$).

Таким образом, изучение СД выявило, что олигурия с преимущественным снижением дневного диуреза констатируется уже при «низких» (I, II) ФК ХСН. Аналогично декомпозиции суточного клиренса эндогенного креатинина при оценке диуретической деятельности почек обращают на себя внимание нарушения суточного ритма диуреза. Наши наблюдения показали, что никтурия – признак дисфункции почек у больных с ХСН I и II ФК, ослабевающий у больных с III-IV ФК, когда показатели диуреза в дневные и ночные часы равнозначны.

Разница между максимальными и минимальными значениями ОПМ также зависела от ФК, хотя у большинства больных оставалась в пределах нормы. Снижение диапазона колебаний ОПМ менее 7 выявлено у $7,4 \pm 3,1\%$, $19,2 \pm 3,9\%$ и $23,1 \pm 5,2\%$ пациентов (I, II, III-IV ФК соответственно). Установлено статистически значимое отличие по частоте сниженного диапазона колебаний ОПМ менее 7 между показателями у больных I ФК и II, III-IV ФК ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). Т.е. наблюдалось учащение случаев у больных с III-IV ФК, когда диапазон колебаний ОПМ был значительно снижен, как правило, за счет «подъема» минимальных значений. В целом, различия между средними значениями у больных с ХСН и у лиц группы сравнения статистически незначимы (таблица 10).

Таблица 10 - Диапазон колебаний относительной плотности мочи по данным пробы Зимницкого

Группы обследованных	По ХСН в целом, n=111	ХСН I ФК, n=44	ХСН II ФК, n=45	ХСН III-IV ФК, n=22	Группа сравнения, n=20
Диапазон колебаний относительной плотности мочи	12,8±0,8	14,3±0,7	12,5±0,7	11,2±0,7	13,4±1,9

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

3.2 Факторы риска развития дисфункции почек у больных с ХСН

Известно, что существенное влияние на развитие и прогрессирование дисфункции почек у больных с первичными и вторичными нефропатиями оказывает целый ряд ФР. Нами рассмотрена роль известных ФР первичной патологии почек у больных с ХСН: возраста, АГ, ожирения, нарушений углеводного обмена и обмена липопротеидов, гиперурикемии и анемии. Результаты исследования показали следующее: как видно из таблицы 11, у обследованных пациентов ФК ХСН увеличивается с возрастом. У больных III-IV ФК ХСН определяется статистически подтверждаемое различие по среднему возрасту по отношению к группе сравнения ($p < 0,01$). При усугублении ФК ХСН происходит увеличение числа больных старше 60 лет (табл. 12). Выявлены статистически значимые отличия по среднему возрасту между показателями у пациентов I и II ФК ($p < 0,05$), I и III-IV ФК ($p < 0,01$). В группе лиц до 60 лет по сравнению с группой старше 60 лет достоверно выше средняя СКФ - $79,5 \pm 25,4$ мл/мин/1,73 м² и $61,1 \pm 22,6$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,01$), а также ниже частота СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² - $33,3 \pm 10,3\%$ и $53,1 \pm 8,8\%$ соответственно ($p > 0,05$). То

есть с возрастом увеличивается процент больных с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², а также уменьшаются средние значения СКФ. Средний возраст группы пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² составил 66,1±8,1 лет и статистически значимо отличался от группы с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² (58,7±10,1 лет, p<0,01). По группе ХСН в целом выявлена сильная прямая связь между возрастом и ФК ХСН (r=0,43; p<0,001), прямая связь средней силы между возрастом и креатинином крови (r=0,17; p<0,05) и сильная обратная связь между возрастом и СКФ (r=-0,46; p<0,001).

Таблица 11 - Факторы риска дисфункции почек у больных с ХСН

Группы обследованных	По ХСН в целом, n=167	ХСН I ФК, n=44	ХСН II ФК, n=62	ХСН III-IV ФК, n=61	Группа сравнения, n=20
Возраст, годы	60,9±11,4	52,5±12,3	59,5±9,9	66,1±10,4**	55,2±8,3
ИМТ, кг/м ²	29,3±6,4	29,5±7,9**	30,1±5,5***	27,2±7,5	22,9±3,3
Мочевая кислота, мкмоль/л	312,4±68,4	293,5±50,6	312,9±69,1*	309,8±52,7	271,4±52,1
Общий ХС, ммоль/л	5,6±1,5	5,5±1,5	6,0±1,6*	4,8±1,4	4,8±1,0
ТГ, ммоль/л	1,9±1,1	1,8±0,9	2,1±1,2*	1,8±0,4	1,6±0,4
ЛПНП, ммоль/л	3,8±1,4	3,9±1,4*	4,1±1,6**	3,8±1,1*	2,7±1,2
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,7	1,3±0,4	0,98±0,5*	0,9±0,3*	1,5±0,3
Глюкоза сыворотки, ммоль/л	5,0±0,8	4,6±0,5	5,1±0,8**	5,0±0,8*	4,4±0,6
САД, мм рт. ст.	165,6±33,6	163,8±31,4**	170,9±32,6***	147,22±38,50	133,00±6,75
ДАД, мм рт. ст.	96,6±17,6	101,4±17,6**	98,5±18,6**	85,6±10,1	81,0±7,4

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ХС – холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; статистическая значимость различий с группой сравнения -

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

Таким образом, при усугублении ФК ХСН происходит увеличение числа больных старше 60 лет. У больных старше 60 лет регистрируется статистически значимое снижение СКФ, а также более высокие показатели креатининемии. То есть, возраст пациента старше 60 лет можно рассматривать как один из ФР, формирующего дисфункцию почек у больных ХСН.

Из всех наблюдаемых больных с ХСН 45 человек (72,6±5,7%) имели ИМТ более 26 кг/м² (из них на долю ожирения приходится 75,6±6,4% - 34 человека) и 2 человека (3,2±2,2%) - сниженный ИМТ. При анализе питательного статуса у больных ХСН с учетом ФК статистически значимых отличий по числу больных с повышенным ИМТ между ФК выявлено не было. Найдена тенденция к достоверности по числу больных с ожирением между II и III-IV ФК (p=0,06; таблица 12).

Таблица 12 - Распространенность факторов риска ХБП среди больных с ХСН

Факторы риска	I ФК ХСН, n=44	II ФК ХСН, n=62	III-IV ФК ХСН, n=61
ГХС (>5,0 ммоль/л)	52,9±12,1%	74,2±7,4%	30±14,5%
Повышенный ИМТ (> 26 кг/м ²) / ожирение (ИМТ > 28 кг/м ²)	57,1±18,7% / 50±18,8%	76,3±6,9% / 86,2±6,4%	70,6±11,1% / 58,3±14,2%
АГ (>140/90 ммртст)	76,9±11,7%	81,3±6,9%	44,4±16,6%
Возраст старше 60 лет	16,7±1,8%	56,4±7,9%	73,3±11,4%
Гиперурикемия (>420 мкмоль/л у мужчин, >360 мкмоль/л у женщин)	14,3±3,2%	18,8±6,9%	12,5±1,7%
НГН (глюкоза сыворотки 6,1-6,9 ммоль/л)	0%	16,7±5,8%	25±12,5%
«Высокая» альбуминурия (30-299 мг/сут)	0%	23,5±10,3%	40±12,9%
Анемия (Hb <130 г/л у мужчин, <120 г/л у женщин)	12,5±6,8%	19,8±4,4%	59±6,3%
1 фактор риска	50±14,4%	27,3±7,9%	33,3±15,7%
2 фактора риска	16,7±10,8%	36,4±8,4%	11,1±4,7%
3 и более факторов риска	25±10,5%	33,3±8,2%	55,6±16,6%

Примечание. ГХС – гиперхолестеринемия; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; НГН – нарушенная гликемия натощак; Hb – гемоглобин.

Сниженный ИМТ выявлялся у 11,7±7,8% пациентов с III-IV ФК, при I и II ФК такие пациенты отсутствовали. Средние значения ИМТ имели статистически значимо большие значения у больных I и II ФК по отношению к группе сравнения (p<0,01 и p<0,001 соответственно; см. табл.11). В группе лиц с повышенной массой тела средняя СКФ равнялась 75,4±30,3 мл/мин/1,73 м², у 29,3±7,1% пациентов выявлено снижение клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м². В группе лиц с нормальной массой тела средняя СКФ составила 57,5±18,9 мл/мин/1,73 м² и у 55,6±12,8% обнаружено снижение клубочковой фильтрации

менее 60 мл/мин/1,73 м². В группе лиц с пониженным питанием в среднем СКФ составила 37,6±4,1 мл/мин/1,73 м², у 75±30,6% пациентов клубочковая фильтрация была менее 60 мл/мин/1,73 м². Выявлены статистически значимые отличия по средней СКФ между показателями групп лиц с повышенной и нормальной массой тела, повышенной массой тела и пониженным питанием, а также по числу больных со сниженной СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² между группами лиц с повышенной массой тела и пониженным питанием ($p < 0,05$). Выявлена тенденция к достоверности по числу больных с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² между группами лиц с повышенной и нормальной массой тела ($p = 0,057$). Среднее значение ИМТ группы пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² составило 27,3±4,8 кг/м² и статистически значимо отличалось от групп с СКФ выше 90 мл/мин/1,73 м² и СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м² (33,4±7,6 кг/м² и 32,9±5,1 кг/м² соответственно, $p < 0,01$). Выявлена сильная прямая связь ИМТ с уровнем СКФ ($r = 0,5$; $p < 0,001$) по группе ХСН в целом.

Таким образом, уменьшение числа больных с нормальным ИМТ происходит при усугублении ФК ХСН. Нормальный ИМТ выявлялся у 42,9±18,7% больных с I ФК, у 23,7±6,9% пациентов при II ФК и у 17,7±9,3% исследуемых при III-IV ФК. Средние уровни ИМТ имели статистически значимо большие значения у больных I и II ФК ХСН по отношению к группе сравнения. Так, от I ФК до II ФК увеличивается число пациентов с ожирением, при усугублении ФК ХСН (III-IV ФК) уменьшается число пациентов с ожирением, появляются пациенты со сниженным ИМТ. Отметим также, что у больных с пониженным питанием (средний ИМТ=17,2±0,7 кг/м²) наблюдаются достоверно более низкие значения СКФ, у них чаще выявляется СКФ со значениями менее 60 мл/мин/1,73 м². 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 гиперфильтрацией [8, 55, 371]. Таким образом, можно считать, что неблагоприятное влияние на функцию почек у больных ХСН имеет не только сниженный, но и повышенный ИМТ.

При корреляционном анализе по группе ХСН в целом найдена связь между ИМТ и уровнем общего ХС ($r=0,39$, $p=0,012$), ТГ ($r=0,65$, $p=0,001$), ЛПВП ($r=-0,46$, $p=0,049$).

Таким образом, чем выше ИМТ больных с ХСН, тем выше уровень общего ХС и ТГ в крови и ниже уровень ЛПВП в сыворотке крови.

Повышение уровня общего холестерина (ХС) в крови выявлено у $61,3\pm 6,2\%$ больных (25 человек) по группе ХСН в целом, среднее значение гиперхолестеринемии (ГХС) - $5,7\pm 1,7$ ммоль/л. Легкую ГХС (ХС 5,0-6,5 ммоль/л) имели $59,1\pm 10,5\%$ больных, умеренную ГХС (ХС 6,5-8 ммоль/л) – $27,3\pm 9,5\%$, выраженную ГХС (ХС 8,0 ммоль/л и более) – $13,6\pm 7,3\%$. Различия достоверно между группой больных с легкой ГХС и группами больных с умеренной и выраженной ГХС ($p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно). ГХС чаще встречалась у пациентов II ФК, при нарастании ФК ХСН (III-IV ФК) выявлено статистически значимое снижение числа больных с ГХС ($p<0,05$; см. табл. 12). Статистически значимое повышение уровня ЛПНП наблюдалось, начиная с I ФК ХСН, снижение уровня ЛПВП отмечено у пациентов II и III-IV ФК. Достоверное повышение уровня триглицеридов выявлено у больных II ФК по отношению к группе сравнения ($p<0,05$; см. табл.11). В группе лиц с ГХС по сравнению с группой с нормальным уровнем общего ХС в крови недостоверно выше средняя СКФ - $68,8\pm 19,9$ мл/мин/1,73 м² и $64,1\pm 20,8$ мл/мин/1,73 м² соответственно ($p>0,05$). Однако, частота сниженной СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² также выше в группе лиц с ГХС по сравнению с группой с нормальным уровнем общего ХС в крови: $48,2\pm 9,6\%$ и $38,1\pm 10,6\%$ соответственно ($p>0,05$). Выявлена прямая связь средней силы между ЛПНП и уровнем креатинина крови ($r=0,60$; $p=0,037$). Не было выявлено достоверных различий при корреляционном анализе по группе ХСН в целом между общим ХС в крови и сывороточным креатинином, СКФ ($r=0,08$, $p=0,56$; $r=0,19$, $p=0,25$ соответственно).

Таким образом, у большинства больных с ХСН (59,1%) определяется легкая ГХС. Дислиппротеидемия наблюдается у больных ХСН всех ФК. Так, при

I ФК был выявлен повышенный уровень ЛПНП. При II ФК отмечено сочетание повышенного уровня общего ХС, ЛПНП, триглицеридов и пониженных значений ЛПВП. При III-IV ФК наблюдается нормализация уровня общего ХС в крови, но параллельно продолжает снижаться уровень ЛПВП и нарастать 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 выше частота СКФ менее 60 мл/мин /1,73 м². При повышении значений ЛПНП происходит повышение уровня креатинина крови, что убедительно подтверждается положительной корреляцией. Эти факты свидетельствуют о наличии у больных ХСН тесной связи между дислиппротеидемией и функциональным состоянием почек.

В общей группе исследуемого контингента частота бессимптомной гиперурикемии (повышенного уровня мочевой кислоты - МК в крови) составила 17±5,5% (8 больных). Статистически значимых отличий по числу больных с повышенным уровнем МК в крови между ФК ХСН выявлено не было ($p>0,05$). Средний уровень урикемии имел статистически значимо большее значение у больных II ФК по отношению к группе сравнения ($p<0,05$; см. табл.11). Установлена корреляция уровня МК в крови со средним значением ИМТ ($r=0,56$, $p=0,003$), уровнем общего ХС ($r=0,33$, $p=0,041$) и ТГ ($r=0,60$, $p=0,002$). В группе лиц с повышенным уровнем МК в крови средняя СКФ составила 73,8±26,8 мл/мин/1,73 м², у 20±7,9% пациентов выявлено снижение клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м². В группе лиц с нормальными значениями МК в крови средняя СКФ равнялась 65,4±20,7 мл/мин/1,73 м² и у 40,9±10,5% обнаружено снижение клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м². Статистически значимых отличий по средней СКФ и по числу больных с гиперурикемией между данными у групп лиц с повышенным и нормальным уровнем МК в крови выявлено не было. Вместе с тем, средние показатели урикемии оказались наибольшими у больных II ФК ХСН, при усугублении ФК

ХСН происходит снижение уровня МК в крови. Меньшие средние значения МК в крови, по сравнению с пациентами II ФК, наблюдались также и у больных I ФК ХСН. В основе полученных результатов лежит, по-видимому, связь гиперурикемии с метаболическим синдромом [51, 40, 306]. Плазменная концентрация МК нарастает по мере увеличения числа компонентов метаболического синдрома [267]. В нашем исследовании у больных II ФК ХСН определялись следующие компоненты метаболического синдрома: избыточная масса тела, дислипидемия (ГХС, гипертриглицеридемия, повышение ЛПНП и снижение ЛПВП), нарушенная гликемия натощак и АГ. У больных I ФК – избыточная масса тела, дислипидемия (повышение ЛПНП) и АГ; у пациентов III-IV ФК ХСН из метаболических расстройств определялись дислипидемия (снижение ЛПВП) и нарушенная гликемия натощак.

Интересен тот факт, что при наличии повышенного уровня МК в крови регистрируются более высокие показатели СКФ у пациентов с ХСН. При проведении корреляционного анализа выявлена тенденция к достоверности между уровнем МК в крови и уровнем СКФ (прямая корреляция, $p=0,07$; $0,05 < p < 0,1$). Исследователями продемонстрировано наличие взаимосвязи между урикемией и окружностью талии, увеличение которой является наиболее достоверным признаком абдоминального ожирения [83, 232]. Гиперфилтрация в нефроне, в свою очередь, связана с ожирением [108, 88].

У $38,5 \pm 13,5\%$ больных по группе ХСН в целом суточная экскреция МК была снижена, что сопровождалось у $15,4 \pm 1,5\%$ больных повышением уровня МК в крови, у $23,1 \pm 1,7\%$ - уровень МК в крови оставался нормальным (рисунок 2). Отмечается отрицательная корреляция между суточной экскрецией МК и возрастом ($r=-0,62$; $p=0,02$).

Таким образом, у 2 больных ($15,4\% \pm 0,6\%$) концентрация МК в суточной моче была снижена одновременно с повышением концентрации МК в крови. К гиперурикемии в данном случае, вероятно, может приводить снижение способности почек экскретировать МК. Отмечается отрицательная корреляция

между значениями суточной экскреции МК и возрастом, то есть, чем старше пациент, тем ниже суточная экскреция МК.

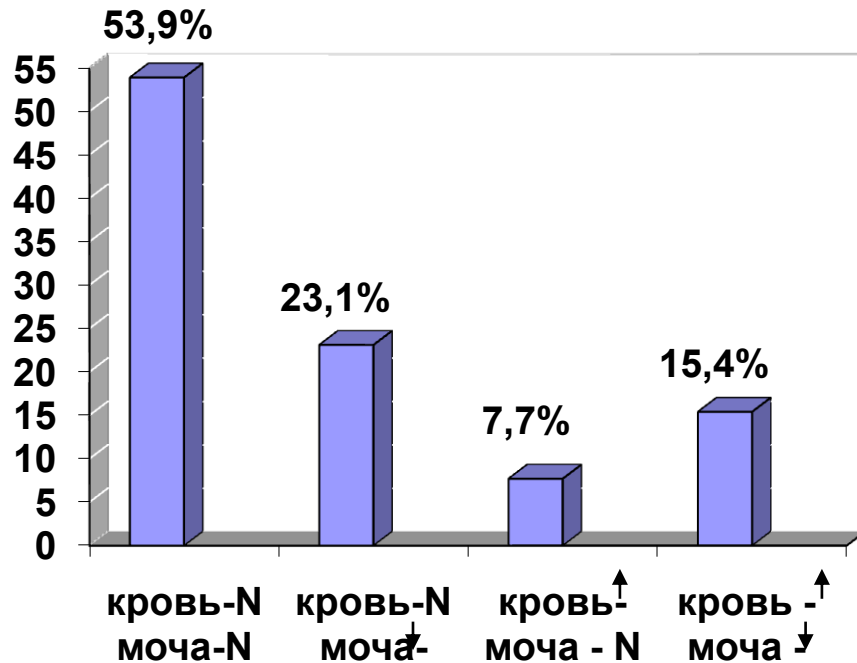


Рисунок 2 - Распределение больных в зависимости от концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и моче

Средний уровень глюкозы сыворотки у обследованных больных с ХСН составил $5,0 \pm 0,8$ ммоль/л. По мере нарастания ФК ХСН происходит увеличение числа больных с нарушенной гликемией натощак (уровень глюкозы 6,1- 6,9 ммоль/л), составляя $15,2 \pm 4,4\%$ по группе ХСН в целом. При этом у больных I ФК уровень глюкозы в крови был в пределах нормы. Различие между ФК недостоверно. При анализе уровня глюкозы сыворотки у больных с ХСН выявлены статистически значимые отличия между показателями в группе сравнения и у больных со II ($p < 0,01$) и III-IV ФК ($p < 0,05$; см. табл. 11), а также между показателями I ФК со II ФК ($p < 0,05$). В группе лиц с нарушенной гликемией натощак средняя СКФ составила $59,49 \pm 24,13$ мл/мин/1,73 м², у $71,4 \pm 17,1\%$ больных обнаружена СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². В группе лиц с нормогликемией средняя СКФ равнялась $65,63 \pm 18,23$ мл/мин/1,73 м², у $44,8 \pm 9,2\%$ пациентов СКФ была менее 60 мл/мин/1,73 м². Достоверных различий по средней

СКФ, а также по числу больных с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² между показателями у групп лиц с нарушенной гликемией натощак и нормогликемией выявлено не было. Найдена прямая связь уровня глюкозы в крови с уровнем общего ХС, МК в крови ($r=0,37$; $p=0,006$ и $r=0,39$; $p=0,007$ соответственно).

Таким образом, по мере нарастания ФК ХСН происходит увеличение числа больных с нарушенной гликемией натощак: от 0% у больных I ФК до 25% у больных III-IV ФК, хотя различие между процентными показателями у больных с различными ФК недостоверно. Статистически достоверное повышение среднего показателя гликемии, но в пределах референсных значений, у больных с ХСН (по отношению к группе сравнения) определяется только при II, III-IV ФК. Больные ХСН с нарушенной гликемией натощак (уровень глюкозы более 6,1 ммоль/л) в сравнении с пациентами с нормогликемией имеют более низкие значения СКФ, у них чаще (в $71,4 \pm 17,1\%$ случаях против $44,8 \pm 9,2\%$) выявляется СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², однако эти различия недостоверны. Отсутствует достоверная корреляция между средними значениями гликемии и СКФ.

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. Сравнивая распространенность АГ с учетом ФК, выявлено достоверное различие между II и III-IV ФК, $p < 0,05$; табл. 12. То есть частота АГ уменьшается к III-IV ФК ХСН. В группе пациентов с I и II ФК средние уровни систолического (САД) и средние уровни диастолического артериального давления (ДАД) были достоверно ($p < 0,05$) выше по сравнению с аналогичными показателями в группе пациентов III-IV ФК. Кроме того, выявлены статистически значимые отличия по уровню среднего САД и среднего ДАД между показателями у больных I, II ФК по САД ($p < 0,01$; $p < 0,001$ соответственно), ДАД ($p < 0,01$; табл. 11) и в группе сравнения. АГ I степени (САД 140-159 мм рт. ст., ДАД 90-99 мм рт. ст.) выявлена у $10 \pm 1,5\%$ больных с I ФК, у $11,5 \pm 1,3\%$ пациентов со II ФК и у $25 \pm 2,7\%$ исследуемых III-IV ФК ХСН. АГ II степени (САД 160-179 мм рт. ст., ДАД 100-109 мм рт. ст.) установлена у $40 \pm 5,5\%$ с I ФК, у $30,8 \pm 9,1\%$ со II ФК, при III-IV ФК

- у $25 \pm 2,7\%$ больных. АГ III степени (САД >180 мм рт. ст., ДАД >110 мм рт. ст.) обнаружена у $50 \pm 15,8\%$ больных с I ФК, при II ФК - у $57,7 \pm 9,7\%$ пациентов и у $50 \pm 12,5\%$ исследуемых III-IV ФК ХСН. При нарастании ФК ХСН происходит уменьшение значений среднего гемодинамического АД: $122,0 \pm 21,2$ мм рт. ст., $121,7 \pm 21,8$ мм рт. ст., $106,0 \pm 18,6$ мм рт. ст. (I, II, III-IV ФК соответственно). Среднее гемодинамическое АД в группе сравнения - $98,3 \pm 6,8$ мм рт.ст. Статистически значимые отличия выявлены между данными в группе сравнения и у пациентов с I, II ФК ХСН ($p < 0,01$). Средняя СКФ у больных с АГ составляет $69,5 \pm 18,5$ мл/мин/ $1,73$ м², $48,2 \pm 14,6$ мл/мин/ $1,73$ м² - у больных с нормальным АД ($p < 0,05$). У $33 \pm 12,2\%$ пациентов с АГ выявлена СКФ менее 60 мл/мин/ $1,73$ м², у больных с нормальным АД - у $75 \pm 21,7\%$ ($p < 0,05$). Найдена прямая связь средней силы САД с уровнем общего Хс ($r=0,45$; $p=0,02$), ДАД с уровнем СКФ ($r=0,5$; $p=0,03$), среднего гемодинамического АД с уровнем креатинина крови ($r=0,82$; $p=0,046$).

Таким образом, у больных III-IV ФК ХСН 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. Согласно нашим данным, по мере снижения СКФ происходит уменьшение числа пациентов с АГ, высокое среднее гемодинамическое АД сочетается с более высоким уровнем сывороточного креатинина, низкое ДАД коррелирует со снижением СКФ.

Известно, что повышенная ЧСС, как один из показателей симпатической гиперактивности, играет значительную роль в повреждении почек [109]. Выявлены статистически значимые отличия по средней ЧСС покоя между данными в группе сравнения и у больных с III-IV ФК ХСН ($p < 0,001$; таблица 13), между I и III-IV ФК ($p < 0,01$), II и III-IV ФК ($p < 0,05$). То есть при нарастании ФК ХСН увеличивается ЧСС покоя. При I ФК ХСН ЧСС в пределах нормы ($60-80$ уд/мин) обнаружено у $50 \pm 14,4\%$ больных, менее 60 уд/мин - у $33,3 \pm 13,6\%$ больных, более 80 уд/мин - у $16,7 \pm 1,8\%$ больных. При II ФК ХСН ЧСС в пределах

нормы обнаружено у $60,7 \pm 9,2\%$ больных, менее 60 уд/мин – у $3,6 \pm 1,5\%$ больных и более 80 уд/мин – у $35,7 \pm 9,1\%$ больных. У больных III-IV ФК ХСН в $94,5 \pm 5,5\%$ обнаружено ЧСС более 80 уд/мин. Средняя СКФ у больных ХСН с ЧСС покоя более 80 уд/мин составила $54,8 \pm 19,8$ мл/мин/ $1,73$ м² и $79,2 \pm 16,9$ мл/мин/ $1,73$ м² у больных с ЧСС покоя в пределах нормы. Выявлено статистически значимое отличие по средней СКФ между показателями в группе лиц с ЧСС покоя более 80 уд/мин и в группе с ЧСС покоя в пределах нормы ($p < 0,01$). В группе лиц с повышенным ЧСС покоя по сравнению с группой с нормальным ЧСС достоверно выше число больных с СКФ менее 60 мл/мин/ $1,73$ м² - $81,8 \pm 11,6\%$ и $7,7 \pm 1,4\%$ соответственно ($p < 0,001$). Определяется статистически значимая обратная связь между ЧСС и СКФ ($r = -0,58$; $p < 0,01$; рисунок 3), выявлена тенденция к достоверности между ЧСС и уровнем сывороточного креатинина, МК в крови ($r = 0,3$; $p = 0,09$ и $r = 0,32$; $p = 0,07$ соответственно).

Таблица 13 - Частота сердечных сокращений

Группы обследованных	ХСН I ФК, n=22	ХСН II ФК, n=45	ХСН III-IV ФК, n=10	Группа сравнения, n=17
ЧСС, уд/мин	$72,0 \pm 18,2$	$80,6 \pm 19,3$	$100,0 \pm 16,5^{***}$	$71,7 \pm 5,3$

Примечание. Статистическая значимость различий с группой сравнения - * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

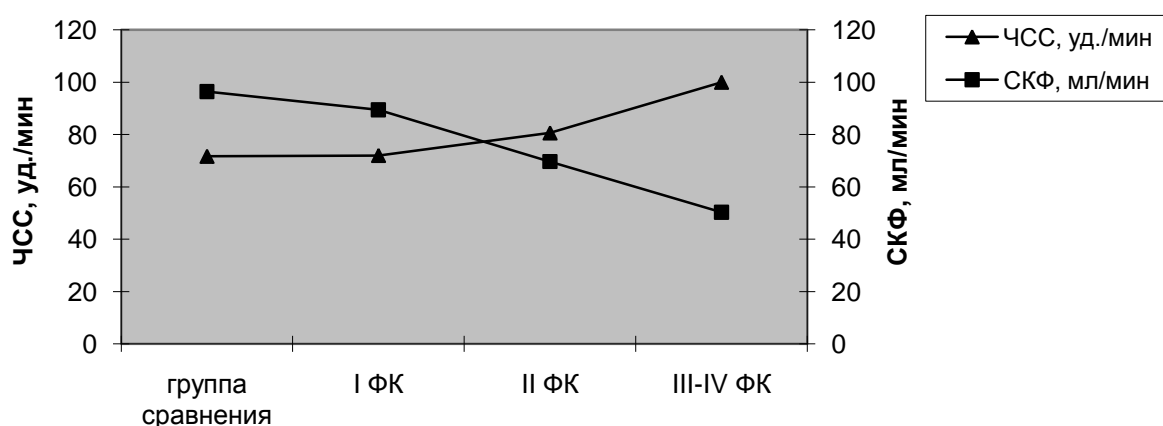


Рисунок 3 - Характеристика корреляции между ЧСС и СКФ

Таким образом, статистически подтверждаемое нарастание ЧСС покоя (по отношению к группе сравнения) установлено только у пациентов с III-IV ФК ХСН. По мере нарастания ФК ХСН наблюдается увеличение числа больных с ЧСС более 80 уд/мин в покое. Найдена статистически значимая обратная связь средней силы ЧСС покоя с уровнем СКФ.

3.3 Анемия у больных с ХСН

Большое и обоснованное внимание сегодня уделяют проблеме сочетания ХСН с синдромом анемии, считая, что последняя усугубляет течение сердечной недостаточности, способствуя ее прогрессированию [121, 111, 355]. Анемия ассоциируется, а возможно и причинно обусловлена прогрессирующей дисфункцией почек. При определении концентрации гемоглобина у больных с ХСН обнаружены статистически значимые отличия между данными группы сравнения и больных с III-IV ФК ($p < 0,001$; таблица 14). Концентрации Hb у обследованных больных с ХСН колебались от 72 до 168 г/л, составляя в среднем $125,7 \pm 16,4$ г/л. В нашем исследовании анемия встречалась по группе ХСН в целом в $31,1 \pm 3,6\%$ случаев (56 человек). При нарастании ФК ХСН происходит увеличение числа пациентов с уровнем Hb менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин: $12,5 \pm 6,8\%$, $19,8 \pm 4,4\%$, и $59 \pm 6,3\%$ (I, II, III-IV ФК соответственно, рисунок 4). Статистически значимые отличия по частоте выявления анемии обнаружены между показателями у больных I, II ФК и III-IV ФК ($p < 0,001$). Частота выявления анемии у женщин по группе ХСН в целом составляла $32,2 \pm 3,9\%$, а у мужчин – $42,9 \pm 10,8\%$, однако различия достоверными не были ($p > 0,05$).

Таким образом, распространенность анемии составила 31,1% по группе ХСН в целом.

При нарастании ФК ХСН 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. Частота выявления анемии при ХСН у мужчин выше, чем у женщин, однако различие недостоверно.

Наиболее часто при ХСН встречается анемия легкой степени тяжести (содержание Hb более 90 г/л) – в $94,6 \pm 3,1\%$ случаев (при I и II ФК – в 100%, III-IV ФК – в $91,7\%$ случаев). Анемия средней степени тяжести (содержание Hb 60-90 г/л) – в $5,4 \pm 3\%$ случаев (при III-IV ФК – в $8,3\%$ случаев). Тяжелой анемии с уровнем Hb менее 60 г/л у пациентов с ХСН не наблюдалось.

Таблица 14 - Концентрация гемоглобина у больных с ХСН

Группы обследованных	ХСН I ФК, n=44	ХСН II ФК, n=62	ХСН III-IV ФК, n=61	Группа сравнения, n=20
Гемоглобин, г/л	$134,3 \pm 14,3$	$130,9 \pm 14,7$	$115,3 \pm 14,1^{***}$	$136,2 \pm 9,1$

Примечание. Статистическая значимость различий с группой сравнения - * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$.

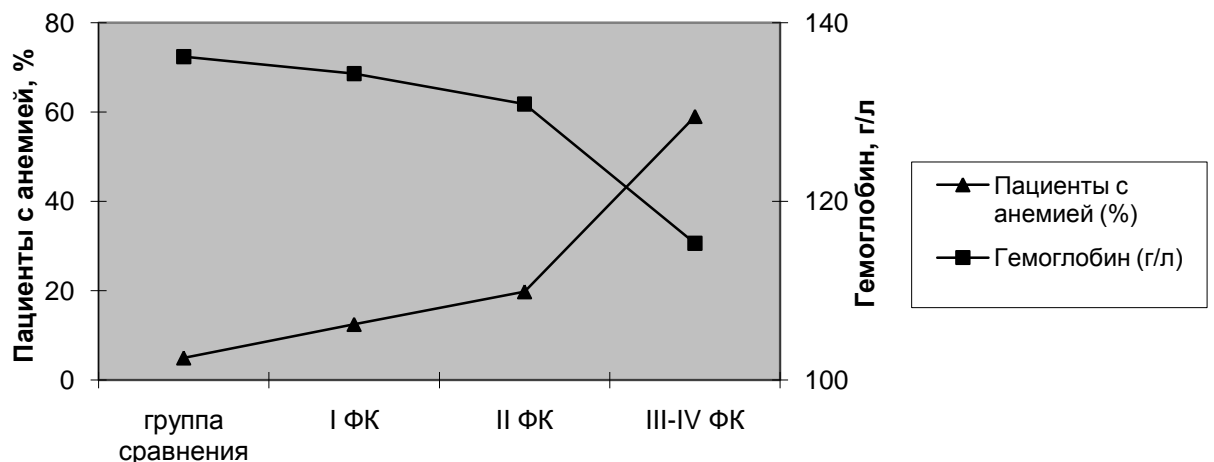


Рисунок 4 - Распространенность анемии при ХСН

Таким образом, при ХСН в большинстве случаев речь идет о легкой анемии.

В соответствии с эритроцитарными индексами в 50% случаев анемию можно отнести к нормоцитарной, в остальных 50% - к микроцитарной. В большинстве случаев анемия была нормохромной (62,5%), в 25% - гипохромной, в 12,5% - гиперхромной.

Таким образом, при ХСН анемия нормо-, микроцитарная (в равном соотношении), до 62,5% - нормохромная.

У 42,9±1,6% пациентов (24 человека) анемия была расценена как железодефицитная, у 1,8±0,2% (n=1) - В12-дефицитная, у 55,3±5,3% пациентов - (n=31) причина анемии не была уточнена (рисунок 5). Так, характер анемии был уточнен только у 46,2±6,9% пациентов с анемией легкой степени тяжести, у 75±21,7% с анемией средней степени тяжести (различие между группами недостоверно, $p>0,05$). В группе больных с неуточненным характером анемии отмечен наиболее высокий уровень гемоглобина по сравнению с остальными пациентами с анемией (111,9±8,1 и 104,2±10,3 г/л соответственно; $p<0,01$). Кроме того, в этой группе пациентов отмечен более высокий уровень сывороточного креатинина и более низкая СКФ (90,5±32,8 мкмоль/л и 66,8±24,3 мл/мин/1,73 м² соответственно) по сравнению с пациентами с уточненным характером анемии (83,9±28,9 мкмоль/л и 68,9±26,3 мл/мин соответственно), но эти различия носили недостоверный характер ($p>0,05$).

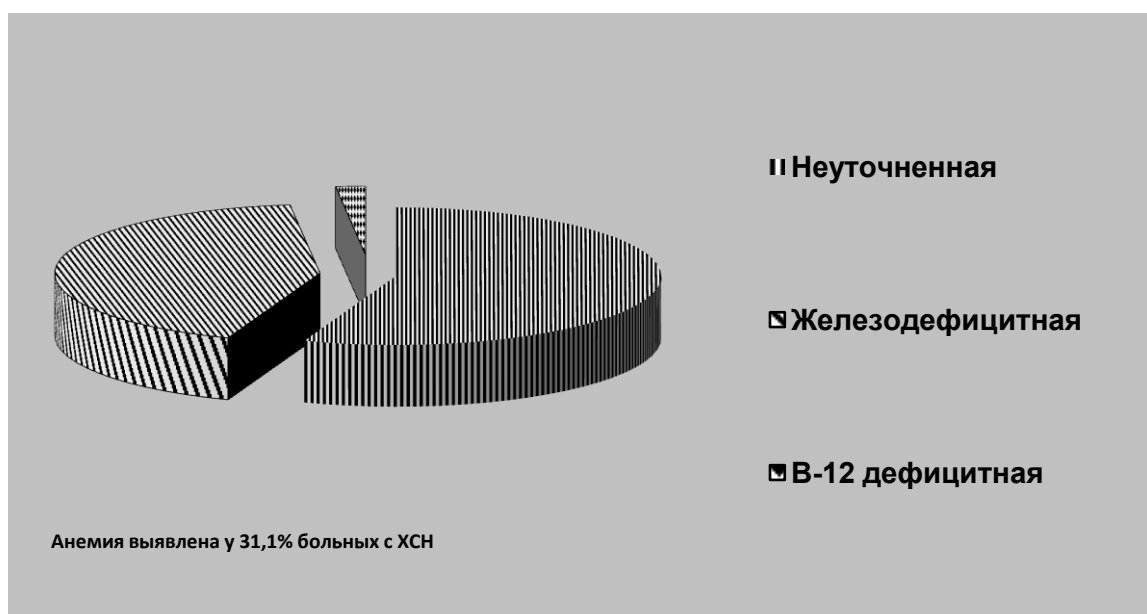


Рисунок 5 - Причины анемии при ХСН

Таким образом, у 42,9% пациентов анемия была расценена как железодефицитная, у 1,8% - В12-дефицитная, почти у половины пациентов с анемией (55,3%) причины снижения уровня гемоглобина оставались неуточненными. У пациентов с неуточненным характером анемии отмечен достоверно более высокий уровень гемоглобина по сравнению с пациентами с уточненным характером анемии. В этой группе пациентов наблюдается также более высокий уровень сывороточного креатинина и более низкая СКФ, вычисленная по формуле Кокрофта-Голта и стандартизованная на площадь поверхности тела пациента, по сравнению с пациентами, где патогенетический механизм анемии уточнен. Однако эти различия носили недостоверный характер.

Проведена сравнительная характеристика пациентов с анемией и нормальным уровнем Hb (таблица 15). В группе лиц с анемией по сравнению с группой без анемии достоверно ниже средний уровень Hb - $108,2 \pm 9,9$ г/л и $134,4 \pm 11,2$ г/л соответственно ($p < 0,001$). Наблюдается снижение количества эритроцитов в крови у пациентов с анемией, при этом различие с показателем у пациентов без анемии оказалось достоверным. Различия между показателями MCV, MCH у пациентов с анемией и без анемии также статистически достоверны. В группе лиц с анемией по сравнению с группой с нормальным уровнем Hb достоверно ниже значения Ht - 0,32 и 0,40 соответственно ($p < 0,001$). У пациентов с анемией происходит достоверное снижение СЖ, ОЖСС, КНТ в сравнении с пациентами с ХСН без анемии.

Таблица 15 - Сравнительная характеристика пациентов с анемией и нормальным уровнем гемоглобина

Показатели	Пациенты с анемией, n=56	Пациенты без анемии, n=111	По ХСН в целом, n=167
Гемоглобин, г/л	108,2±9,9***	134,5±11,2	125,7±16,4
Эритроциты, *10 ¹² /л	3,8±0,5***	4,5±0,4	4,3±0,6
MCV, фл	79,9±8,3*	84,4±3,9	83,7±5,1
МСН, пг	27,1±3,7*	29,3±1,8	28,9±2,4
МСНС, г/л	338,8±14,3	346,4±9,7	345,1±10,8
Гематокрит, ед.	0,32±0,06***	0,40±0,03	0,39±0,04
СЖ, мкмоль/л	11,6±4,2***	18,5±7,5	15,9±7,2
ОЖСС, мкмоль/л	63,9±16,1*	68,9±12,5	67,1±14,1
КНТ, %	19,1±8,1***	24,5±9,2	22,5±9,1
Возраст, годы	62,3±11,3	60,2±11,4	60,9±11,4
ИМТ, кг/м ²	28,3±5,9	29,9±6,4	29,5±6,3
ФК	2,7±0,8***	2,1±0,7	2,3±0,8
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	67,4±18,4	72,2±14,6	70,8±15,5
Сывороточный креатинин, мкмоль/л	87,3±20,9	85,4±19,0	86,1±24,1
АГ, %	89,3	90,9	90,4
ИБС, %	82,1	72,1	75,5

Примечание. MCV – средний объем эритроцита; МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците; МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; СЖ – сывороточное железо; ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки; КНТ – коэффициент насыщения трансферрина железом; ИМТ – индекс массы тела; ФК – функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца. * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$ - достоверность при сравнении с группой пациентов без анемии.

Анемия у пациентов с ХСН ассоциирована с более высоким ФК ХСН (2,7±0,7 против 2,1±0,7 у пациентов без анемии, $p < 0,001$). При анализе возраста пациентов, ИМТ, СКФ и уровня сывороточного креатинина достоверных различий у пациентов с анемией и без анемии выявлено не было, однако пациенты с анемией старше, имеют более низкие значения ИМТ и СКФ, а также более высокие показатели сывороточного креатинина. В группе больных с анемией в диагнозе чаще фигурировала ИБС по сравнению с пациентами без анемии, статистически значимых отличий также не выявлено. С одинаковой частотой в диагнозе встречалась АГ.

Таким образом, у пациентов с анемией (по сравнению с пациентами без анемии) наблюдается достоверное снижение количества эритроцитов, значений Ht, эритроцитарных индексов - MCV, MCH, показателей обмена железа - СЖ, ОЖСС, КНТ. Анемия у обследованных нами больных характеризовалась, таким образом, снижением количества эритроцитов в крови, содержания в плазме крови железа, снижением сывороточной способности к связыванию железа и насыщения трансферрина железом. Пациенты с анемией относились к достоверно более тяжелым ФК ХСН, были старше по возрасту, в сравнении с пациентами без анемии. Достоверных различий по уровню СКФ у пациентов с анемией и без анемии выявлено не было.

У пациентов с анемией при корреляционном анализе установлена обратная связь между уровнем Hb в крови и возрастом пациентов, ФК ХСН (соответственно $r=-0,43$; $p<0,01$ и $r=-0,35$; $p<0,001$). Анализ также показал, при снижении уровня Hb - нарастают значения креатинина сыворотки ($r=-0,35$; $p<0,001$; рисунок 6). У пациентов с анемией не обнаружено корреляционной зависимости между уровнем СЖ и СКФ, уровнем креатинина сыворотки ($r=-0,55$; $p=0,20$ и $r=-0,01$; $p=0,93$ соответственно). У пациентов без анемии обнаружена прямая корреляционная связь между СЖ и креатинином сыворотки ($r=0,44$; $p<0,001$), между уровнем Hb и креатинином сыворотки ($r=0,36$; $p<0,001$; рисунок 7). Так, средний уровень креатинина в группе больных ХСН с концентрацией Hb 80-99 г/л, составляет $110,4\pm 48,8$ мкмоль/л, 100-119 г/л – $81,7\pm 23,1$ мкмоль/л, 120-139 г/л - $83\pm 19,2$ мкмоль/л и в группе больных ХСН с концентрацией Hb 140-159 г/л – $94,1\pm 15,4$ мкмоль/л. Различие достоверно между показателями больных с концентрацией Hb 80-90 г/л и 100-119 г/л, 120-139 г/л ($p<0,01$ и $p<0,05$ соответственно), между показателями больных с концентрацией Hb 100-119 г/л и 140-159 г/л ($p<0,01$), а также между показателями больных с концентрацией Hb 120-139 и 140-159 г/л ($p<0,05$).

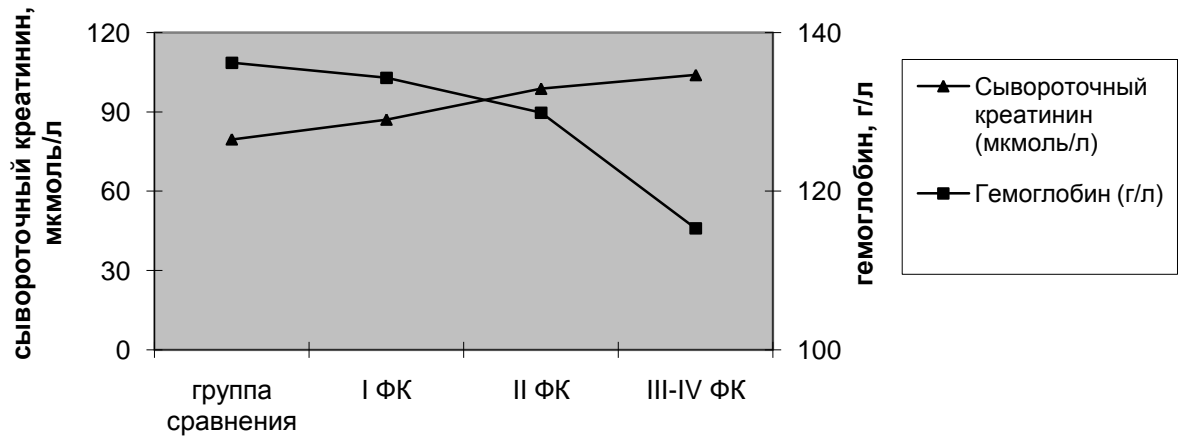


Рисунок 6 - Анемия, функция почек и ХСН

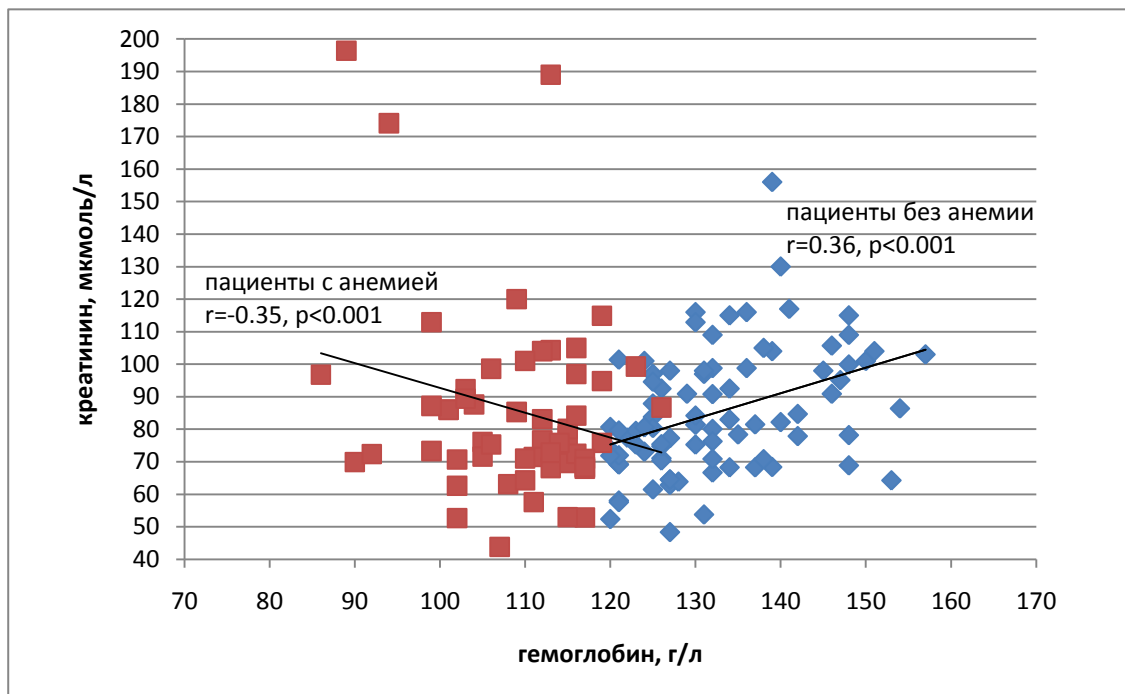


Рисунок 7 - Корреляция между уровнем гемоглобина и креатинином крови у больных ХСН с наличием анемии и больных без анемии

Таким образом, отмечалась четкая корреляция между частотой выявления анемии и ФК ХСН, возрастом пациентов: 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. О связи анемии со степенью тяжести дисфункции почек у больных с ХСН свидетельствует наличие обратной корреляции между уровнем Hb и содержанием креатинина крови, то есть, при

снижении концентрации Нв нарастает уровень сывороточного креатинина. У пациентов без анемии установлено, что чем выше уровень Нв, тем выше показатели креатинина сыворотки. 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 8).

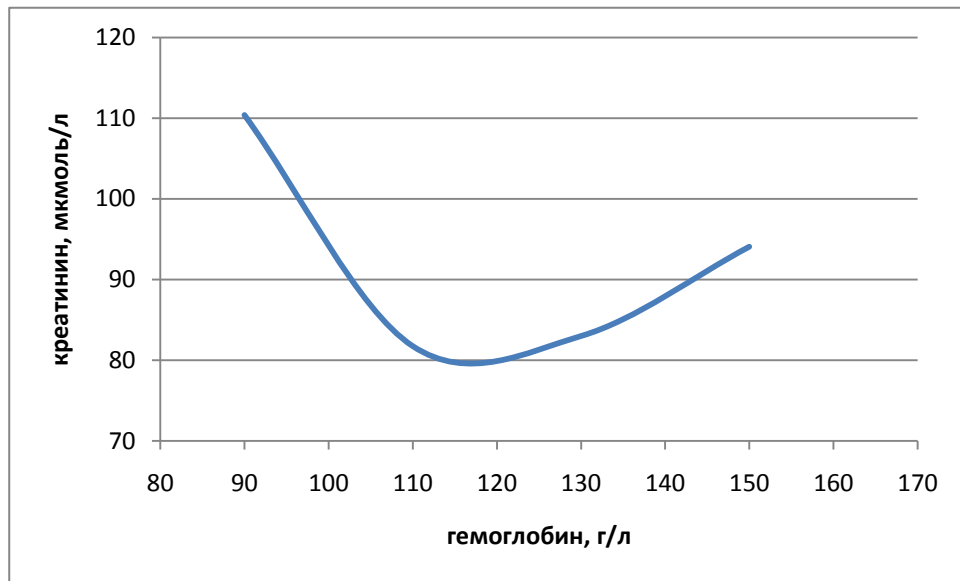


Рисунок 8 - Характеристика корреляции между уровнем гемоглобина и креатинином крови у больных ХСН

Выявлена статистически значимая корреляция между содержанием СЖ и СКФ ($r=-0,39$; $p<0,05$), креатинином сыворотки ($r=0,19$; $p<0,05$), между значениями Нт и СКФ ($r=0,43$; $p<0,05$).

Таким образом, корреляционный анализ по группе ХСН в целом показал, что: чем выше уровень СЖ, тем ниже значения СКФ и выше показатели креатининемии ($r=-0,39$; $p<0,05$, $r=0,19$; $p<0,05$ соответственно). Схожие результаты получены у пациентов с ХСН без анемии: $r=-0,38$; $p=0,06$ (тенденция к достоверности), $r=0,44$; $p<0,001$. У пациентов с ХСН при наличии анемии достоверные связи между СЖ и СКФ, креатинином сыворотки отсутствовали. Связь повышения уровня СЖ с почечной дисфункцией (снижение СКФ, повышение сывороточного креатинина) по группе ХСН в целом и у пациентов с

ХСН без анемии позволяет предполагать, что содержание железа в сыворотке характеризует не только его метаболизм, но и выступает в качестве маркера нарушения функции почек. У больных ХСН установлена прямая корреляция между показателями Ht и СКФ: чем ниже показатели Ht, тем меньше СКФ. Есть данные о том, что Ht влияет на выживаемость пациентов с ХСН [151]. Увеличение смертности на 2% в течение года происходит при снижении Ht на 1% [283]. В нашем исследовании сниженные значения Ht сочетались с низкими значениями СКФ, а также выявлялись у больных с анемией.

Уровни Hb у больных ХСН с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² и СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² статистически не различались (128,5±16,9 и 129,2±21,6 соответственно), частота выявления анемии в группе лиц с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² выше, чем у больных с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² (27,3% против 14,8% соответственно), но достоверных различий также не выявлено (p=0,29). В группе лиц с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² наблюдались более высокие показатели СЖ (p<0,01), чем в группе больных с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м². Различия по количеству эритроцитов, значениям эритроцитарных индексов: MCV, MCH, MCHC не достигали статистической достоверности (таблица 16). В группе больных с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² обнаружена прямая корреляционная связь между СКФ и уровнем Hb.

Таким образом, в группе лиц с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² недостоверно чаще встречается анемия. Для пациентов данной группы характерны достоверно более высокие значения СЖ. Снижение СКФ сопровождается снижением уровня Hb в крови в группе лиц с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².

Таблица 16 - Сравнительная характеристика пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² и СКФ более 60 мл/мин/1,73 м²

Показатели	Группа сравнения, n=20	Пациенты с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м ² , n=73	Пациенты с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м ² , n=94
Эритроциты, *10 ¹² /л	4,6±0,6	4,5±0,5	4,6±0,7
Гемоглобин, г/л	136,2±9,1	128,5±16,9	129,2±21,6
MCV, фл	82,3±2,1	82,6± 6,2	82,7±4,9
MCH, пг	29,4±0,9	28,4±2,8	28,5±2,4
MCHC, г/л	356,1±3,6	344,0±12,8	344,1±12,2
СЖ, мкмоль/л	19,9±5,6	22,9±4,6**	17,1±6,2
ОЖСС, мкмоль/л	78,8±9,8	74,8±12,8	71,1±16,5
КНТ, %	25,9±7,5	29,7±5,7	24,9±10,0

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; MCV – средний объем эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; СЖ - сывороточное железо; ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки; КНТ – коэффициент насыщения трансферрина железом.

* - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$ - достоверность при сравнении с группой пациентов с СКФ более 60 мл/мин.

Учитывая вышесказанное, у больных I, II ФК ХСН почечная дисфункция ассоциируется с группой известных ФР ХБП, континуумом метаболических нарушений: ожирением, АГ, повышением уровня ЛПНП; у пациентов II ФК к вышеперечисленному присоединяются - ГХС, гиперурикемия, гипертриглицеридемия, снижение ЛПВП, базальная гипергликемия. У исследуемых III-IV ФК метаболические ФР (повышение ЛПНП, снижение ЛПВП на фоне нормохолестеринемии, нарушенная гликемия натощак) дополняются высокой (A2) альбуминурией, анемией, тахикардией. Кроме того, при III-IV ФК ХСН появляются больные с низким ИМТ. Возраст (старше 60 лет) имеет место как фактор риска также у больных III-IV ФК ХСН.

Число пациентов с ФР составляет 91,7±7,9%, 97±2,9% и 100% (I, II, III-IV ФК соответственно, см. табл. 12). Различие между ФК по данному показателю недостоверно, $p > 0,05$. Общее количество ФР у больных ХСН: 1,7; 2,3 и 2,8 (I, II, III-IV ФК соответственно), однако статистически значимых отличий по этому показателю между ФК не выявлено ($p > 0,05$). Установлена достоверная связь средней силы между количеством ФР и СКФ ($r = -0,47$; $p = 0,04$), а также тенденция к достоверности между количеством ФР и уровнем креатинина сыворотки ($r = 0,29$;

$p=0,09$). Так, распространенность гипофильтрации ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м²) у больных с ХСН составляет $14,3 \pm 3,2\%$ в случае наличия 1 ФР, $25 \pm 11,7\%$ - при наличии 2-х ФР, $75 \pm 21,7\%$ если присутствуют 3 и более ФР. При этом выявлена тенденция к достоверности между больными с 1 ФР и больными в случае наличия 3 и более ФР, $p=0,08$.

Из полученных нами фактов следует, что на фоне прогрессирования ФК ХСН нарастает число больных с ФР ХБП, а также растет общее количество ФР у каждого пациента в отдельности. Как правило, вышеуказанные ФР встречаются в ассоциации друг с другом. Установлена положительная корреляция между ИМТ и уровнем общего ХС, ТГ крови и отрицательная связь между ИМТ и ЛПВП по группе ХСН в целом. Иными словами, чем выше ИМТ у больных с ХСН, тем выше уровень общего ХС и ТГ в крови и ниже уровень ЛПВП в сыворотке крови. Выявлена положительная корреляция уровня МК в крови с нарушениями липидного обмена, ожирением. Отмечается отрицательная корреляция между значениями суточной экскреции МК и возрастом, то есть, чем старше пациент, тем ниже суточная экскреция МК. Обнаружена прямая связь между гликемией и уровнем общего ХС, МК в крови. Таким образом, у больных ХСН нарушения углеводного обмена тесно связаны с нарушениями обмена липопротеидов и уровнем МК в крови. Высокие значения САД коррелируют с ГХС. Вероятность развития дисфункции почек у пациентов с ХСН возрастает с увеличением количества ФР: с $14,3\%$ при наличии 1 ФР, до 75% - если присутствуют 3 и более ФР ($p=0,08$). Обнаружена обратная корреляционная зависимость между количеством ФР и СКФ. Иными словами, по мере увеличения количества сочетающихся между собой ФР дисфункции почек нарастает частота сниженной СКФ.

Итак, в настоящей главе изложены результаты исследования функционального состояния почек у больных с ХСН. У больных I, II ФК ХСН почечная дисфункция ассоциируется с группой известных ФР ХБП, континуумом метаболических нарушений: ожирением, АГ, повышением уровня ЛПНП; у

пациентов II ФК к вышеперечисленному присоединяются - ГХС, гиперурикемия, гипертриглицеридемия, снижение ЛПВП, базальная гипергликемия. У исследуемых III-IV ФК метаболические ФР (повышение ЛПНП, снижение ЛПВП на фоне нормохолестеринемии, нарушенная гликемия натощак) дополняются высокой (A2) альбуминурией, анемией, тахикардией. Кроме того, при III-IV ФК ХСН появляются больные с низким ИМТ. Возраст (старше 60 лет) имеет место как ФР также у пациентов III-IV ФК ХСН. На фоне прогрессирования ФК ХСН нарастает число больных с ФР ХБП, а также растет общее количество ФР у каждого пациента в отдельности. Вероятность развития дисфункции почек у пациентов с ХСН возрастает с увеличением количества ФР: с 14,3% при наличии 1 ФР, до 75% - если присутствуют 3 и более ФР.

Достоверное снижение СКФ происходит у больных II, III-IV ФК ХСН. Только у пациентов I ФК ХСН наблюдалась гиперфльтрация. При анализе суточного профиля фильтрации выявлено следующее. У больных с I и II ФК наблюдается декомпозиция суточного клиренса эндогенного креатинина: снижение СКФ в дневные часы и увеличение в ночные часы. В то же время у больных с III-IV ФК суточная кривая фильтрации отличается монотонным характером: сходное снижение СКФ в дневные и ночные часы.

Статистически значимое повышение уровня креатинина крови наблюдается у пациентов II, III-IV ФК.

У больных ХСН установлена достоверная дисфункция канальцев, о чем свидетельствует повышенное содержание НАГ в моче. Повышение активности НАГ в моче наблюдается уже у пациентов I ФК ХСН, в то время как высокая (A2) альбуминурия выявляется только у больных с III-IV ФК.

Олигурия с преимущественным снижением дневного диуреза констатируется уже при «низких» ФК ХСН. Нарушения суточного ритма диуреза показали, что никтурия – в первую очередь признак I и II ФК, несколько ослабевающий у пациентов III-IV ФК.

При нарастании ФК ХСН происходит достоверное снижение среднего уровня Hb, а также увеличение числа больных с уровнем Hb менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин. При ХСН в большинстве случаев речь идет о легкой анемии. У половины пациентов причины снижения уровня Hb остаются неуточненными. Анемия при ХСН характеризуется снижением количества эритроцитов в крови, содержания в плазме крови железа, снижением способности к связыванию железа и насыщения трансферрина железом. Пациенты с анемией имеют достоверно более тяжелый ФК ХСН. У пациентов с анемией снижение уровня Hb в крови, а у пациентов без анемии повышение уровня Hb сопровождается повышением креатинина сыворотки. Не только низкий, но и высокий уровень Hb способствует повышению креатинина крови. Это проявляется U-образной взаимосвязью между концентрацией Hb и уровнем креатинина крови. Корреляционный анализ по группе ХСН в целом показал, что: чем выше уровень СЖ, тем ниже значения СКФ и выше показатели креатининемии. Схожие результаты получены у пациентов с ХСН без анемии. У пациентов с ХСН при наличии анемии достоверные связи между СЖ и СКФ, креатинином сыворотки отсутствовали. Связь повышения уровня СЖ с почечной дисфункцией (снижение СКФ, повышение сывороточного креатинина) по группе ХСН в целом и у пациентов с ХСН без анемии позволяет предполагать, что содержание железа в сыворотке характеризует не только его метаболизм, но и выступает в качестве маркера нарушения функции почек.

ГЛАВА 4. ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ХСН В ХОДЕ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ

Известно, что реализация эффектов большинства лекарственных препаратов, входящих в стандарты лечения ХСН, происходит с участием почек [113, 89, 100]. Известно, что у пациентов с ХСН нарушается мочевая экскреция ряда препаратов: иАПФ, антагонистов АП – имеющих двойной путь экскреции, сердечных гликозидов - дигоксина [7, 137]. С этих позиций одним из основных вопросов, касающихся эффективности и безопасности лечения ХСН, является функция почек. Анализ влияния стандартной терапии ХСН на функцию почек позволил выявить следующие особенности.

ИАПФ являются, как известно, препаратами первой линии для лечения больных с ХСН (рисунки 9,10,11). Для лечения использовались следующие иАПФ: эналаприл в дозе 5-40 мг/сут или каптоприл в дозе 50-75 мг/сут, или периндоприл в дозе 2 мг/сут, или рамиприл в дозе 2,5-10 мг/сут, или лизиноприл в дозе 10 мг/сут. ИАПФ лечащие врачи чаще применяли у больных ХСН II ФК, при этом выявлена тенденция к достоверности частоты назначений иАПФ между больными II и III-IV ФК ХСН ($p=0,089$). В качестве второго препарата при II и III-IV ФК назначались β -адреноблокаторы. Больные получали следующие β -адреноблокаторы: метопролол в дозе 12,5-100 мг/сут, бисопролол в дозе 2,5-5 мг/сут, карведилол 12,5 мг/сут. В-адреноблокаторы чаще назначались пациентам II ФК, однако различие в частоте назначения больным между II и III-IV ФК недостоверно. При III-IV ФК в качестве третьего нейрогормонального модулятора назначался антагонист альдостерона - спиронолактон в суточной дозе 25-50 мг.

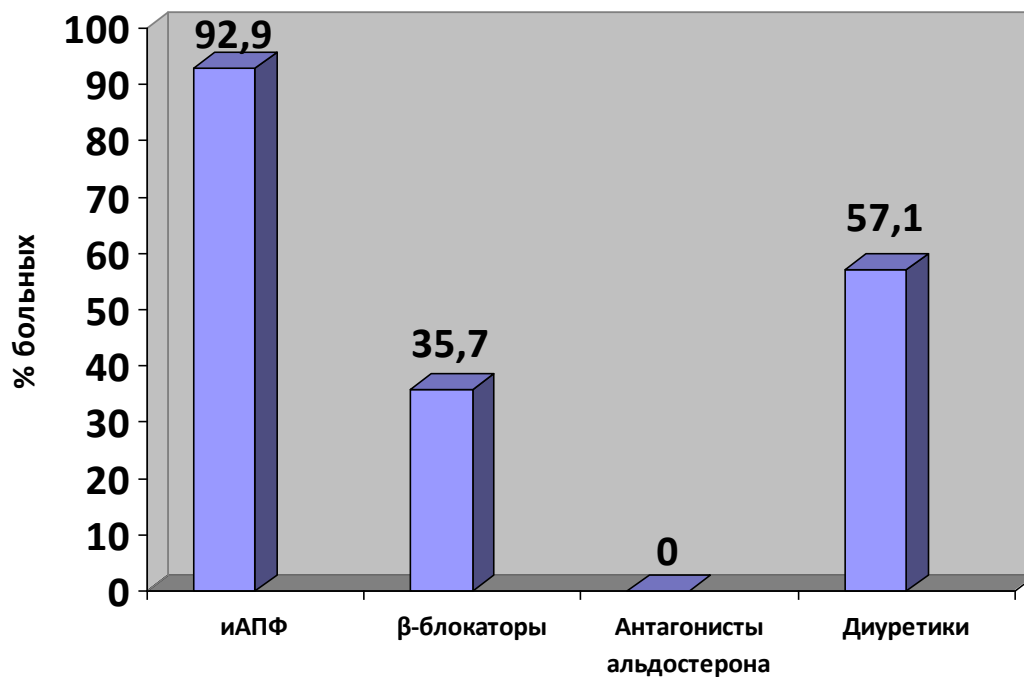


Рисунок 9 - Госпитальная терапия больных с ХСН I ФК

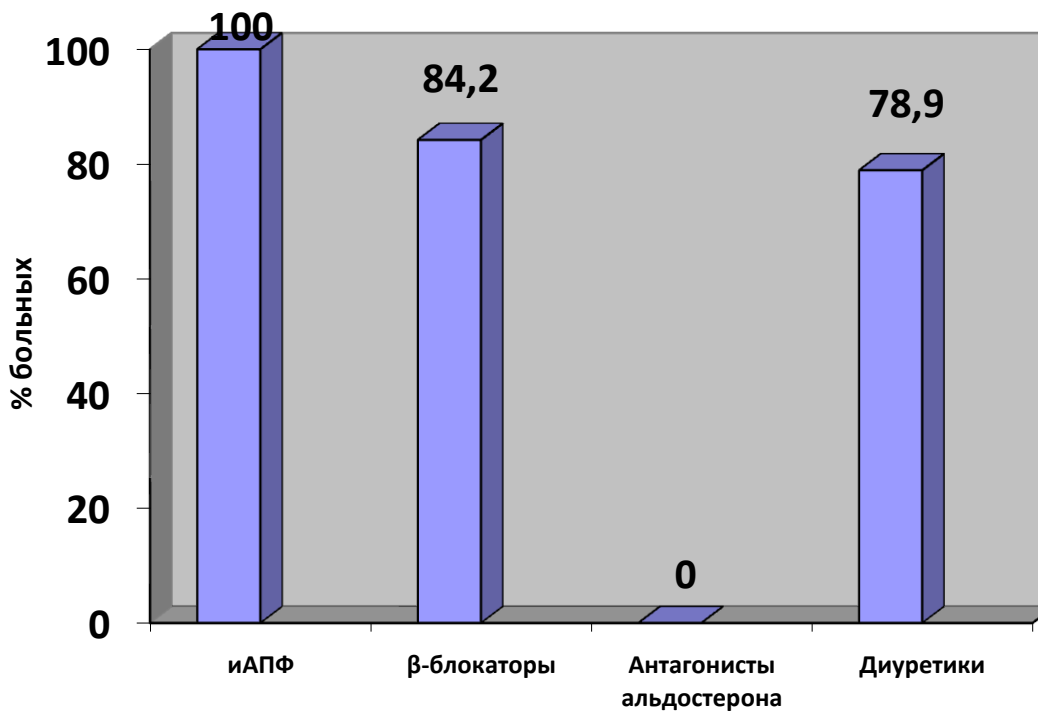


Рисунок 10 - Госпитальная терапия больных с ХСН II ФК

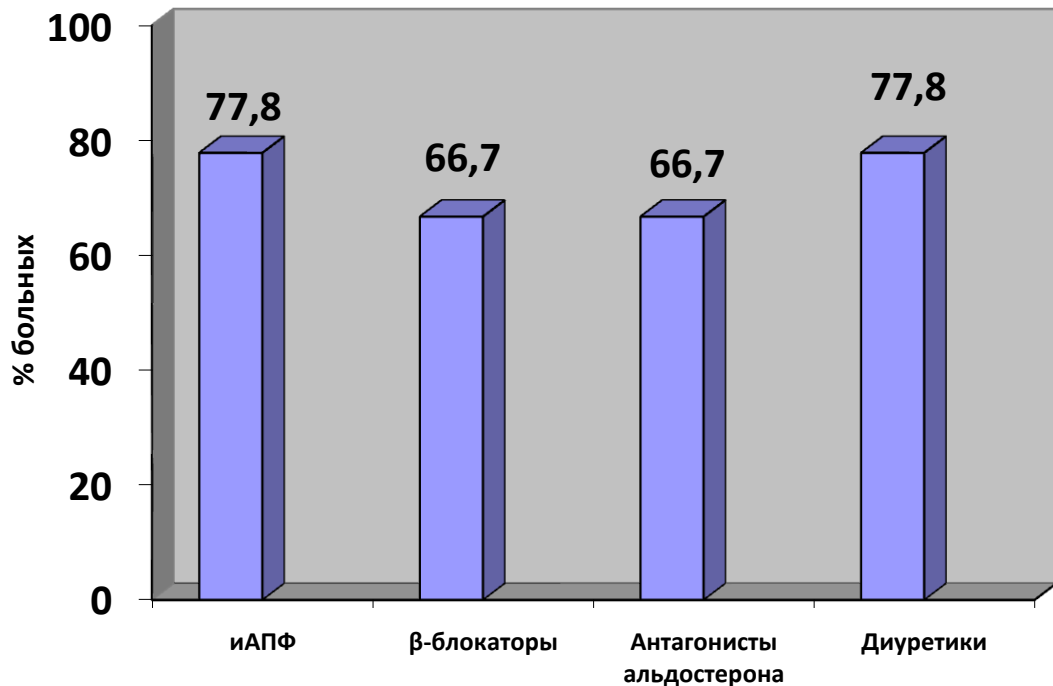


Рисунок 11 - Госпитальная терапия больных с ХСН III-IV ФК

По мере усугубления тяжести ФК ХСН нарастала частота назначения диуретических препаратов: в 79% и 77,8% случаев у больных II и III-IV ФК соответственно, против 57,1% - у больных I ФК, различие в частоте назначения больным с различными ФК недостоверно (рисунки 12,13,14). Пациентам I ФК диуретики назначались в составе комбинированной антигипертензивной терапии в качестве второго и/или третьего препарата. Пациентам II и III-IV ФК ХСН диуретические препараты назначались при наличии признаков застоя. Из тиазидных диуретиков использовались: гидрохлоротиазид в дозе 12,5-25 мг/сут или индапамид в дозе 2,5 мг/сут. Из петлевых диуретиков назначали: фуросемид в суточной дозе 20-80 мг и торасемид в дозе 2,5-10 мг/сут. В качестве ингибитора карбоангидразы (ИКАГ) применяли ацетазоламид в суточной дозе 750 мг. В качестве калийсберегающего диуретика использовался спиронолактон в дозе 100 мг/сут. По мере нарастания ФК ХСН увеличивается количество назначаемых диуретических препаратов. Так, при I и II ФК всем пациентам назначался 1 препарат, при III-IV ФК - 57,1% больных получали 2 и более диуретических

препарата. Определялась расчетная суммарная доза диуретиков (СДД). 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.

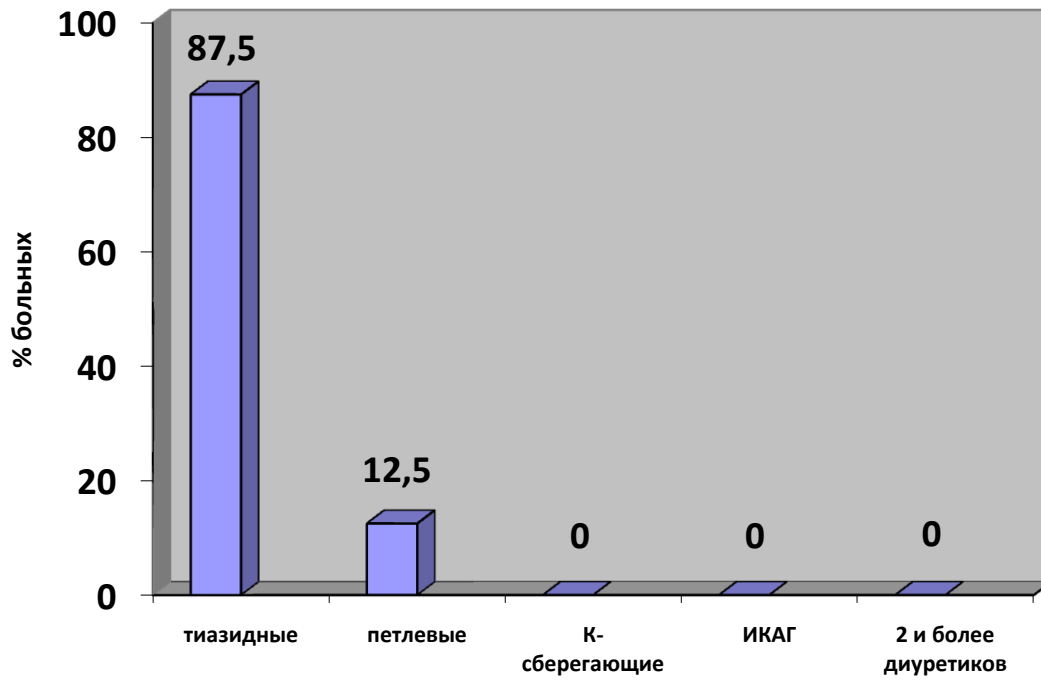


Рисунок 12 - Диуретическая терапия больных с I ФК ХСН

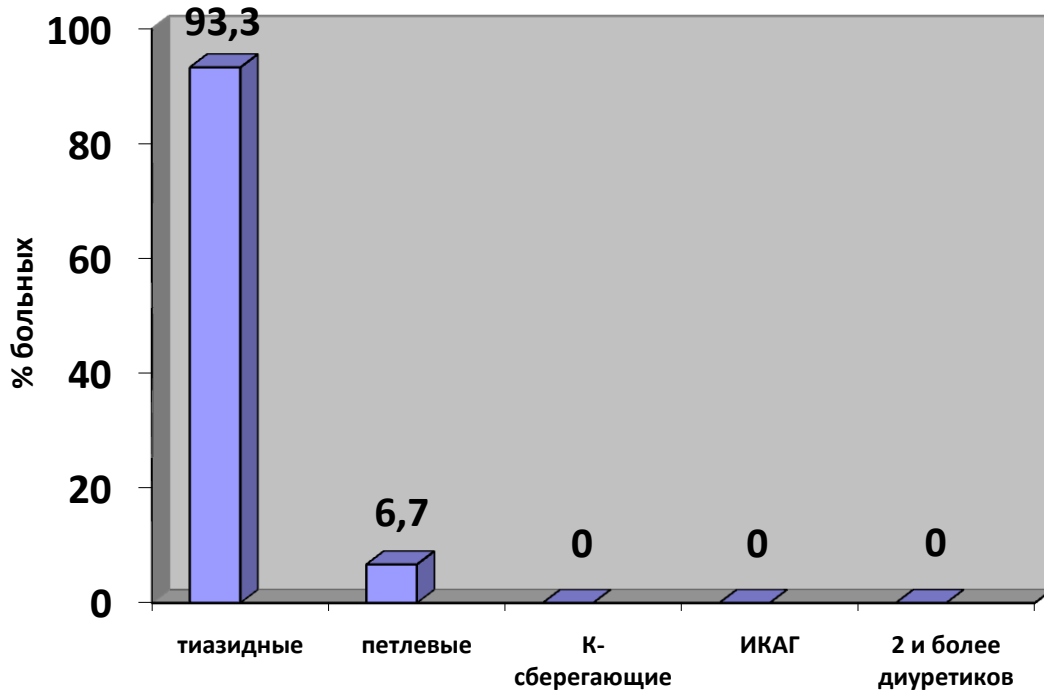


Рисунок 13 - Диуретическая терапия больных с II ФК ХСН

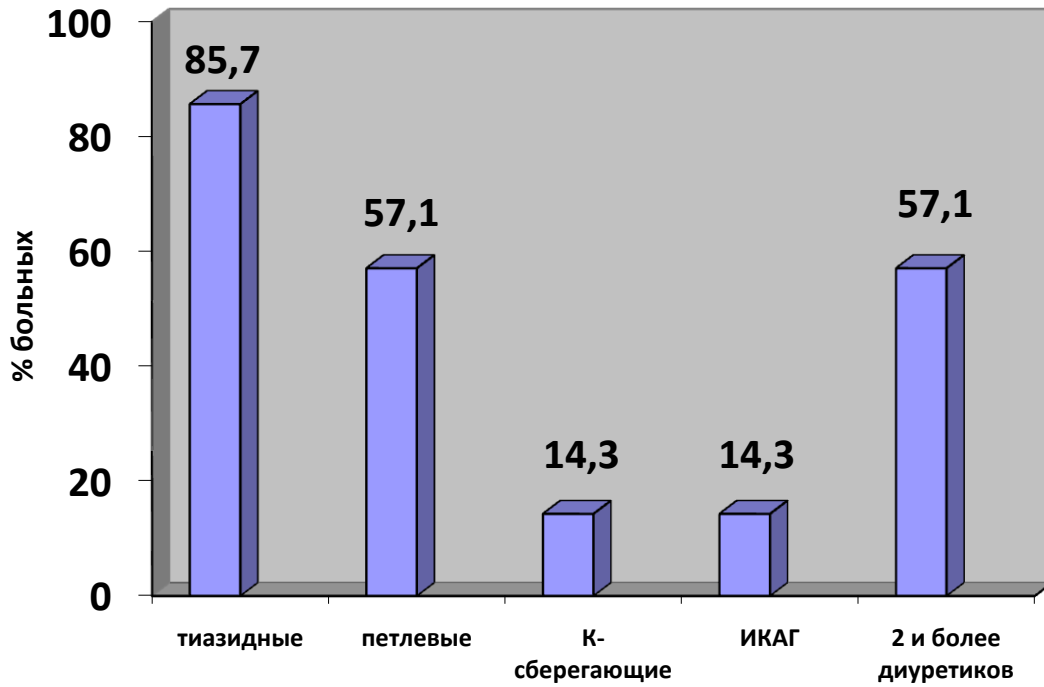


Рисунок 14 - Диуретическая терапия больных с III-IV ФК ХСН

При комбинированной диуретической терапии полученные коэффициенты суммировались. Суммарная доза диуретических препаратов составила: 0,63 ед., 1,28 ед. и 2,37 ед. (I, II, III-IV ФК соответственно). Обнаружены статистически значимые отличия по СДД между показателями у больных I и II ФК ($p < 0,05$), I и III-IV ФК ($p < 0,01$).

Таким образом, 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 ХСН чаще назначались диуретические препараты, увеличивалось количество назначаемых диуретических препаратов, и нарастала их суммарная доза.

При оценке влияния описанной выше терапии больных ХСН на функциональное состояние почек («ренальный ответ» базисной терапии ХСН) были получены следующие результаты.

Терапия ХСН вызывала снижение содержания, но различной степени выраженности, сывороточного креатинина: у больных с I ФК на 2,3% ($p > 0,05$), с II ФК на 9,9% ($p < 0,05$), III-IV ФК на 2,3% ($p > 0,05$); одновременно происходило повышение СКФ на 7,1% и 7,6% ($p > 0,05$) при II и III-IV ФК соответственно, снижение СКФ на 1,7% ($p > 0,05$) у больных с I ФК (таблица 17). Недостоверное снижение СКФ на фоне терапии у больных с I ФК связано с тем, что у 27,3% пациентов исходно повышенные показатели СКФ после лечения нормализовались, до лечения у них наблюдалась гиперфльтрация (СКФ > 140 мл/мин/1,73 м²), еще у 27,3% пациентов – отмечено снижение СКФ, но в пределах референсных значений. Уменьшился, но недостоверно, процент больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² - с 21,9% до 18,5% при ХСН I ФК ($p > 0,05$), с 41,4% до 29,5% при ХСН II ФК ($p > 0,05$) и при ХСН III-IV ФК – с 62,5% до 57,0% ($p > 0,05$).

Таблица 17 - Динамика уровня креатинина и СКФ на фоне терапии

Показатели	I ФК ХСН, n=22		II ФК ХСН, n=25		III-IV ФК ХСН, n=15	
	Исходно	Спустя 2 недели	Исходно	Спустя 2 недели	Исходно	Спустя 2 недели
Креатинин, мкмоль/л	87,1±18,1	85,1±15,8	98,8±16,3	89,1±17,2*	104,0±22,4	101,6±26,4
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	89,4±38,9	87,9±40,7	69,7±22,4	74,6±19,5	50,3±17,6	54,1±15,3

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с исходными показателями – * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$

Таким образом, на фоне базисной терапии ХСН происходит снижение уровня сывороточного креатинина, но динамика оказалась достоверной только у больных II ФК. Повышение СКФ наблюдалось у больных II, III-IV ФК, снижение СКФ – у пациентов I ФК, однако все эти сдвиги были недостоверными. При I ФК ХСН снижение СКФ (у 27,3%±1,6% - 3 больных) происходило в пределах нормальных значений, еще у 27,3%±1,6% (3 человека) – выявлена нормализация СКФ при исходной базальной гиперfiltrации. У больных ХСН, по группе в целом, после лечения выявлено уменьшение числа больных с СКФ<60 мл/мин/1,73 м², однако эта динамика была также недостоверной. Таким образом, терапия ХСН в условиях стационара влияет на фильтрационную функцию почек неоднозначно.

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. Статистический анализ динамики показателей фильтрационной функции почек обеих групп в зависимости от ФК представлен в таблице 18.

Таблица 18 - Динамика фильтрационной функции почек у больных ХСН с учетом нефротропного действия базисной терапии

Группа	Показатель		I ФК ХСН, n=22	II ФК ХСН, n=25	III-IV ФК ХСН, n=15
1-ая группа	Креатинин крови, мкмоль/л	Исходно	92,8±14,2	108,4±16,8	96,0±10,7
		Спустя 2 Недели	81,3±12,4	88,8±15,2**	75,3±19,7
	СКФ, мл/мин/ 1,73 м ²	Исходно	82,3±12,2	64,9±14,3	49,2±13,6
		Спустя 2 недели	84,4±23,7	79,1±17,2	62,8±9,7
2-ая группа	Креатинин крови, мкмоль/л	Исходно	83,1±28,8	104,2±8,9	109,6±11,2
		Спустя 2 недели	98,6±23,0	111,1±9,3	121,78±13,3
	СКФ, мл/мин/ 1,73 м ²	Исходно	103,9±31,3	54,6±3,7	45,7±16,0
		Спустя 2 недели	81,1±24,7	51,4±5,1	40,6±12,0

Примечание. 1-ая группа – снижение креатинина крови, повышение СКФ на фоне лечения; 2-ая группа – повышение креатинина крови, снижение СКФ на фоне лечения; статистическая значимость различий по сравнению с исходными показателями –
* - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$

В 1-й группе через 3 недели терапии наблюдалось достоверное снижение уровня сывороточного креатинина ($p < 0,01$), а также увеличение СКФ (выявлена тенденция к достоверности, $p = 0,06$) у больных II ФК ХСН. Мы обозначили эти сдвиги как нефропозитивный эффект. У больных I и III-IV ФК ХСН достоверного улучшения функции почек через 3 недели терапии выявлено не было. У больных 2-й группы нефронегативный эффект (то есть достоверное повышение сывороточного креатинина и снижение СКФ) через 3 недели терапии не выявлялся. При III-IV ФК у 20% больных на фоне лечения наблюдалось клинически значимое повышение более 123 мкмоль/л для женщин и более 132 мкмоль/л для мужчин уровня креатинина крови. У больных I, II ФК ХСН повышение уровня креатинина крови происходило в пределах референсных значений.

Таким образом, достоверное снижение сывороточного креатинина и повышение СКФ с тенденцией к достоверности, то есть нефропозитивный эффект прослеживался у пациентов II ФК ХСН. У исследуемых 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. Эффективность любой терапии зависит от возраста и минимальна у пожилых и старых больных. Кроме того, возраст сам по себе является фактором, приводящим к ухудшению функции почек вообще [120, 43, 87, 122, 123, 221] и как было показано нами выше, особенно на фоне ХСН. Нефронегативный эффект (достоверное повышение сывороточного креатинина и снижение СКФ) через 3 недели терапии не выявлялся, причем независимо от ФК ХСН.

Характеристика больных с учетом нефротропного действия базисной терапии ХСН в зависимости от ФК представлена в таблице 19.

Таблица 19 - Характеристика больных с учетом нефротропного действия базисной терапии ХСН в зависимости от ФК

Показатели	I ФК ХСН, n=22		II ФК ХСН, n=25		III-IV ФК ХСН, n=15	
	1-ая группа	2-ая группа	1-ая группа	2-ая группа	1-ая группа	2-ая группа
Средний возраст, лет	53,9±8,4	54,0±7,9	64,1±9,4	62,4±7,3	61,6±12,7	69,0±10,7
Исходный уровень креатинина мкмоль/л	92,8±14,2	83,1±28,8	108,4±16,8	104,2±8,9	96,0±10,7	109,6±11,2
Гемоглобин, г/л	134,4±10,2	133,9±7,2	131,5±12,9	128,4±6,9	129,0±9,3	122,5±17,2
% больных с анемией (Hb<120 г/л у женщин, <130 г/л у мужчин)	0%	12,5%±4,3%	0%	19,8%±3,9%	25%±11,3%	75%±21,8%

Примечание. 1-ая группа – снижение креатинина крови, повышение СКФ на фоне лечения; 2-ая группа – повышение креатинина крови, снижение СКФ на фоне лечения

Из таблицы 19 видно, что достоверных различий по возрасту, среднему исходному уровню креатинина, Hb в крови, частоте анемии у больных I, II ФК ХСН между 1-ой и 2-ой группами не выявлено.

Пациенты III-IV ФК ХСН с повышением сывороточного креатинина и снижением СКФ на фоне лечения старше, имеют более высокие значения креатинина до начала лечения, более низкий уровень Hb, то есть у них чаще

встречается анемия. При этом выявлена тенденция к достоверности по возрасту ($p=0,07$), исходному уровню креатинина ($p=0,06$), Hb в крови ($p=0,09$), достоверное различие по частоте анемии ($p<0,05$) установлено у больных III-IV ФК между 1-ой и 2-ой группами.

Таким образом, неблагоприятными прогностическими факторами повышения креатинина в крови и снижения СКФ на фоне стандартной терапии при III-IV ФК являются пожилой возраст, более высокий исходный уровень креатинина и наличие анемии. Указанные сдвиги не характерны для пациентов I и II ФК.

Терапия ХСН способствовала улучшению функции канальцевого аппарата почек, снижая активность НАГ при I ФК на 17,4% ($p>0,05$), II ФК – на 32,2% ($p<0,05$) и при III-IV ФК – на 41,2% ($p<0,05$) (таблица 20). Если при I ФК число пациентов с повышенным уровнем НАГ в моче до лечения составляло 66,7%, то после лечения – 50% ($p>0,05$), при II ФК – 85% до лечения и 43,5% - после лечения ($p<0,01$), при III-IV ФК – 91% и 62,5% соответственно ($p>0,05$).

Таблица 20 - Динамика активности N-ацетил- β -D-гексозаминидазы в моче у больных с ХСН до и после лечения

	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 способствует улучшению канальцевой функции почек, что проявляется достоверным снижением активности НАГ в моче у больных II, III-IV ФК ХСН, а также достоверным уменьшением числа больных с исходно повышенным уровнем НАГ в моче у больных II ФК.

Итак, в настоящей главе исследовано влияние терапии ХСН на показатели функционального состояния почек. 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 ХСН чаще назначались диуретические препараты, увеличивалось количество назначаемых диуретических препаратов, и нарастала их суммарная доза.

На фоне базисной терапии ХСН происходит снижение уровня сывороточного креатинина, но динамика оказалась достоверной только у больных II ФК. Повышение СКФ наблюдалось у больных II, III-IV ФК, снижение СКФ – у пациентов I ФК, однако эти сдвиги были недостоверными. При I ФК ХСН установленное снижение СКФ у 27,3% больных происходило в пределах нормальных значений, еще у 27,3% – выявлена нормализация СКФ при исходной базальной гиперfiltrации. У больных ХСН, по группе в целом, после лечения выявлено уменьшение числа больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², однако эта динамика была также недостоверной. Таким образом, стандартная терапия ХСН в условиях стационара влияет на фильтрационную функцию почек неоднозначно. 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 пациентов 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. У больных 2-й группы нефронегативного эффекта (достоверное повышение сывороточного креатинина и снижение СКФ) через 3 недели терапии не выявлено, причем независимо от ФК ХСН. Неблагоприятными прогностическими факторами повышения креатинина в крови и снижения СКФ на фоне стандартной терапии при III-IV ФК являются пожилой возраст, более высокий исходный уровень

креатинина и наличие анемии. Указанные сдвиги не характерны для пациентов I и II ФК. Базисная терапия ХСН способствует улучшению канальцевой функции почек, что проявляется достоверным снижением активности НАГ в моче у больных II, III-IV ФК ХСН, а также достоверным уменьшением числа больных с исходно повышенным уровнем НАГ в моче у больных II ФК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с поставленными целью и задачами настоящее исследование, как уже указывалось в главе 2, проводилось в 2-х направлениях. Во-первых, изучались дисфункция почек у больных с ХСН с различными функциональными классами, распространенность и выраженность известных факторов риска поражения почек при ХСН, их «вклад» в формирование почечной дисфункции у больных с ХСН, в том числе рассматривались распространенность и взаимосвязь анемии с функциональным состоянием почек. Во-вторых, проведен анализ влияния базисной (согласно Национальным Рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН третьего пересмотра, 2009 г.) терапии ХСН на функцию почек.

Как уже указывалось во введении, в последнее время все большее внимание уделяется проблеме функционального состояния почек при различных других, «непочечных» заболеваниях, в частности, ХСН. ХСН – синдром, частота встречаемости которого составляет 6-10% среди лиц старше 50 лет [69]. С другой стороны, раннее обнаружение и лечение поражения почек при ХСН замедляет или предотвращает развитие тяжелой почечной недостаточности, снижает риск развития ассоциированных с ней сердечно – сосудистых заболеваний и смертности [120, 76, 104]. В этой связи существует необходимость в оценке функционального состояния почек у больных ХСН.

При изучении канальцевой функции у больных ХСН было выявлено, что по мере нарастания ФК ХСН происходит достоверное повышение в моче уровня НАГ.

Обращает на себя внимание тот факт , что больные с повышенным уровнем НАГ в моче имеют более низкие значения СКФ , у них чаще выявляется СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в сравнении с пациентами с нормальным уровнем НАГ в моче. Однако достоверная корреляция между уровнем НАГ в моче и СКФ отсутствует. Установленные реакции позволяют рассматривать динамику НАГ,

как независимый и более ранний предиктор поражения почек при ХСН. При сравнении динамики показателей НАГ в моче и креатинина в сыворотке крови оказалось, что 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, о чем свидетельствует повышенное содержание НАГ в моче. Повышение активности НАГ в моче по мере прогрессирования ХСН можно расценить как нарастающее повреждение канальцевого аппарата почек. Специально отметим, что достоверное повышение активности НАГ в моче наблюдается у пациентов I ФК ХСН, что позволяет отнести установленные нами 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. Установлены статистически значимые отличия по содержанию альбумина в моче у исследуемых между I, II ФК и 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. Максимальный уровень альбуминурии составил 92,9 мг/сут. По группе больных ХСН в целом высокая (A2) альбуминурия выявлялась у 24%, а высококонормальный (A1) уровень – у 16% больных. У больных с высокой (A2) альбуминурией, в сравнении с пациентами с оптимальным (A0) 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 оптимальной (A0) альбуминурией 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). Аналогичные разнонаправленные изменения СКФ: гипо- или гиперфльтрация, установлены у 6 больных (66,7±1,3%) с высококонормальным (A1) уровнем альбумина в моче, и лишь у трети пациентов - 3 человека

($33,3 \pm 1,3\%$) СКФ была в пределах нормы. Таким образом, повышение альбуминурии или отклонение показателей СКФ от нормальных значений могут наблюдаться изолированно. Хотя считается, что повышение альбуминурии, как ранний маркер дисфункции почек, должно всегда опережать снижение СКФ и для выявления дисфункции почек могло бы быть достаточно теста на альбуминурию [3, 131]. В связи с этим, необходимо использовать разные подходы к выявлению почечной дисфункции, а именно параллельное исследование мочи и сывороточного креатинина с расчетом СКФ.

Итак, у больных ХСН имеет место достоверное повышение активности НАГ в моче, по отношению к данным группы сравнения, причем даже у больных I ФК ХСН, а достоверное повышение средней концентрации альбумина в моче определяется только у больных с III-IV ФК. Эти факты, по нашему мнению, свидетельствуют об опережающем повреждении канальцев относительно клубочков почек у больных с ХСН.

В соответствии с поставленными задачами и клинической значимостью поражения гломерул состояние фильтрационной функции почек мы оценивали по двум методам: клиренсу эндогенного креатинина (по пробе Реберга – Тареева), а также расчетным методом - по формуле Кокрофта – Голта (т.н. рСКФ), стандартизированных на площадь поверхности тела пациента, отдельно анализировали суточный ритм фильтрации. При оценке СКФ расчетным методом - по формуле Кокрофта – Голта выявлено достоверное снижение значений базальной СКФ у больных с II, III-IV ФК по отношению к данным группы сравнения. Иными словами, СКФ статистически значимо снижается при увеличении ФК ХСН. Снижение клубочковой фильтрации менее $90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ составило $59,4 \pm 1,2\%$ - 44 человека, $77,6 \pm 1,4\%$ - 62 пациента, $87,5 \pm 2,2\%$ - 61 больной (I, II, III-IV ФК соответственно). Выявляется достоверное различие между данными у пациентов I ФК со II, III-IV ФК ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно). Значимое снижение клубочковой фильтрации менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ наблюдается у 9 больных ($21,9 \pm 1,2\%$) с I ФК, у 26 человек

($41,4 \pm 1,4\%$) - со II ФК и у 38 пациентов ($62,5 \pm 1,5\%$) с III-IV ФК (различие между II ФК и III-IV ФК достоверно, $p < 0,01$). Необходимо отметить тот факт, что только у пациентов с I ФК ХСН выявлен синдром базальной гиперфльтрации (значение СКФ > 140 мл/мин/1,73 м²). Указанный феномен косвенно свидетельствует о том, что все имеющиеся нефроны функционируют на пределе своих возможностей, являясь, таким образом, ведущим фактором в развитии и прогрессировании патологии почек [83, 88].

Исследование фильтрационной функции почек клиренсовым методом (проба Реберга – Тареева) выявило статистически значимое снижение средних значений СКФ в дневное время у больных всех ФК. Статистически значимое снижение средних значений СКФ в ночное время наблюдалось только у пациентов III-IV ФК. Все вычисленные средние значения СКФ в дневные и ночные часы имеют статистически значимые отличия от соответствующих средних группы сравнения. Также обнаружены статистически значимые отличия по степени снижения фильтрации в ночное время между показателями у больных I, II ФК и III-IV ФК. Отметим также, что разница между СКФ в дневное и ночное время, с нарастанием клубочковой фильтрации ночью, установлена у пациентов I и II ФК при более высоком доверительном уровне, чем у пациентов III-IV ФК. Таким образом, у больных с I и II ФК наблюдается явная декомпозиция суточного клиренса эндогенного креатинина: снижение СКФ в дневные часы и, видимо, компенсаторное увеличение в ночные часы. В то же время у больных с III-IV ФК суточная кривая фильтрации отличается монотонным характером: сходное снижение СКФ в дневные и ночные часы. Последний факт, по нашему мнению, несомненно свидетельствует о снижении компенсаторного резерва почек при прогрессировании ХСН.

При сравнении расчетных методов оценки СКФ у больных по группе ХСН в целом достоверных различий по среднему уровню СКФ между расчетными формулами выявлено не было. При анализе оценки СКФ с использованием разных формул у больных с ХСН гиперфльтрация была выявлена при расчете по

формуле Кокрофта - Голта и Кокрофта - Голта, стандартизированной на поверхность тела пациента, однако достоверных различий по частоте встречаемости СКФ > 140 мл/мин/1,73 м² между расчетными формулами выявлено не было. Оптимальный уровень фильтрации у больных с ХСН чаще выявлялся при расчете по формуле Кокрофта - Голта в сравнении с формулой MDRD - 18,4% против 6,6% ($p < 0,05$), в сравнении с формулой СКD-EPI выявлена тенденция к достоверности - 18,4% против 7,9% ($t=1,93$; $p=0,055$). Достоверных различий по частоте встречаемости нормального уровня фильтрации при расчете по формуле Кокрофта - Голта, стандартизированной на площадь поверхности тела пациента в сравнении с формулами MDRD и СКD-EPI выявлено не было. Достоверных различий по частоте встречаемости сниженного уровня фильтрации у больных по группе ХСН в целом между разными формулами выявлено не было.

Таким образом, формула Кокрофта - Голта может использоваться для оценки СКФ у больных с ХСН, но с условием стандартизации значения к поверхности тела пациента.

При сравнении расчетных методов и клиренсового метода (проба Реберга - Тареева) оценки СКФ по группе ХСН в целом статистически значимых отличий по среднему уровню СКФ между расчетными формулами и пробой Реберга - Тареева, пробой Реберга - Тареева, стандартизированной на площадь поверхности тела выявлено не было. Анализ фильтрационной функции почек по клиренсу эндогенного креатинина в пробе Реберга - Тареева, пробе Реберга - Тареева, стандартизированной на поверхность тела пациента по группе ХСН в целом показал: гиперфильтрацию имели по 1,4% пациентов, 15% и 12,9% пациентов соответственно имели нормальный уровень фильтрации, 42,2% и 40,7% - незначительно сниженный уровень СКФ, 39,3% и 41,4% - СКФ 30-59 мл/мин, мл/мин/1,73 м² соответственно, 2,1% и 3,6% больных имели фильтрацию менее 30 мл/мин, мл/мин/1,73 м² соответственно. Статистически значимых отличий по частоте встречаемости разных категорий СКФ у больных по группе ХСН в целом

между расчетными формулами и пробой Реберга - Тареева, пробой Реберга - Тареева, стандартизированной на поверхность тела пациента выявлено не было.

Таким образом, как проба Реберга - Тареева, так и проба Реберга - Тареева, стандартизированная на площадь поверхности тела пациента могут использоваться для оценки СКФ у больных с ХСН.

Достоверное повышение среднего уровня сывороточного креатинина, но в пределах референсных значений, против среднего значения в группе сравнения, наблюдается у пациентов II, III-IV ФК. При прогрессировании ФК ХСН увеличивается число больных с уровнем сывороточного креатинина, превышающего нормальные значения (≥ 115 мкмоль/л у мужчин и ≥ 107 мкмоль/л у женщин, [37]), хотя достоверных различий в показателях креатининемии у больных с различными ФК выявлено не было.

У большинства больных, несмотря на нормальный уровень сывороточного креатинина, регистрируется снижение клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин/1,73 м². Это еще раз свидетельствует о том, что диагностика функционального состояния почек у больных ХСН не должна базироваться только на определении сывороточного креатинина. Так же, как и при первичной патологии почек, для оценки почечной функции при ХСН, в первую очередь, необходим анализ СКФ.

Изучение СД выявило, что олигурия с преимущественным снижением ДД констатируется уже при «низких» (I, II) ФК ХСН. Аналогично декомпозиции суточного клиренса эндогенного креатинина при оценке диуретической деятельности почек обращают на себя внимание нарушения суточного ритма диуреза. Наши наблюдения показали, что никтурия – признак дисфункции почек у пациентов с I и II ФК, «ослабевающий» у пациентов с III-IV ФК, когда показатели диуреза в дневные и ночные часы равнозначны.

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

Итак, анализ полученных в ходе исследования данных, позволяет говорить о том, что при ХСН почки вовлекаются в патологический процесс в дебюте заболевания. Формирование и развитие ХСН, прогрессирование почечной дисфункции находятся в непосредственной связи и параллельной зависимости. Изменения функционального состояния почек, и в первую очередь канальцевая дисфункция, определяются уже при I ФК ХСН, в отличие от данных динамики СКФ и креатининемии. Появление высокой (А2) альбуминурии у больных с ХСН свидетельствует о прогрессировании нефропатии с поражением и клубочкового аппарата.

Известно, что существенное влияние на развитие и прогрессирование дисфункции почек у больных с первичными и вторичными нефропатиями оказывает целый ряд ФР. Нами рассмотрена роль известных ФР первичной патологии почек у больных с ХСН: возраста, АГ, ожирения, нарушений углеводного обмена и обмена липопротеидов, гиперурикемии и анемии. Результаты исследования показали следующее: у обследованных пациентов ФК ХСН увеличивается с возрастом. У больных III-IV ФК ХСН определяется статистически подтверждаемое различие по среднему возрасту по отношению к группе сравнения. При усугублении ФК ХСН происходит увеличение числа больных старше 60 лет. Выявлены статистически значимые отличия по возрасту между показателями у пациентов I и II ФК ($p < 0,05$), I и III-IV ФК ($p < 0,01$). У больных старше 60 лет регистрируется статистически значимое снижение СКФ, а также более высокие показатели креатининемии. Таким образом, возраст пациента старше 60 лет можно рассматривать как один из ФР, формирующего дисфункцию почек у больных ХСН.

Из всех наблюдаемых больных с ХСН, 45 человек ($72,6 \pm 5,7\%$) имели ИМТ более 26 кг/м^2 (из них на долю ожирения приходится $75,6 \pm 6,4\%$ - 34 человека) и 2 человека ($3,2 \pm 2,2\%$) - сниженный ИМТ. Уменьшение числа больных с нормальным ИМТ происходит при усугублении ФК ХСН (рисунки 15, 16, 17).

Из всех наблюдаемых больных с ХСН, 45 человек ($72,6 \pm 5,7\%$) имели ИМТ более 26 кг/м^2 (из них лица с ожирением составили 34 человека - $75,6 \pm 6,4\%$) и 2 человека ($3,2 \pm 2,2\%$) имели сниженный ИМТ. При нарастании ФК ХСН уменьшается число пациентов с нормальным ИМТ (рисунки 15, 16,17).

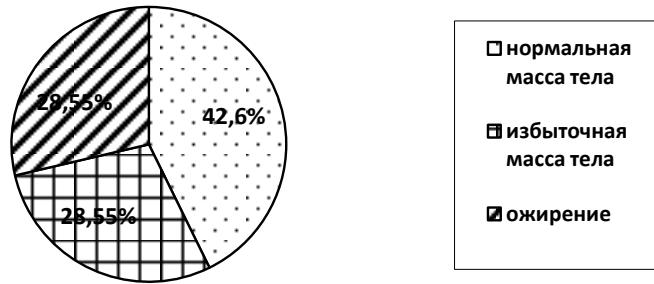


Рисунок 15 - Индекс массы тела у больных I ФК ХСН

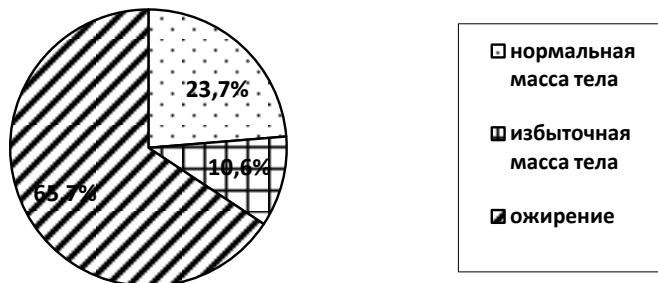


Рисунок 16 - Индекс массы тела у больных II ФК ХСН

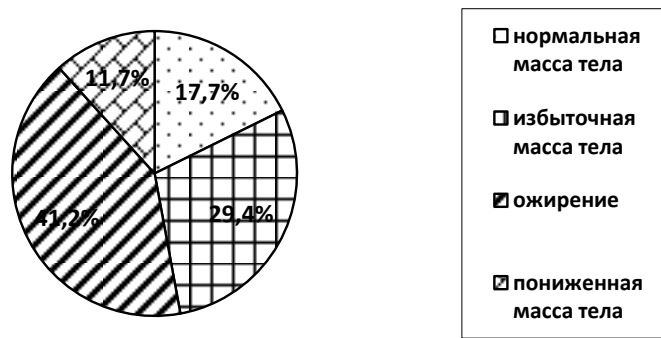


Рисунок 17 - Индекс массы тела у больных III-IV ФК ХСН

Средние уровни ИМТ имели статистически значимо большие значения у больных I и II ФК ХСН по отношению к группе сравнения. Так, от I ФК до II ФК увеличивается число пациентов с ожирением, при усугублении ФК ХСН (III-IV ФК) уменьшается число пациентов с ожирением, появляются пациенты со сниженным ИМТ. Отметим также, что у больных с пониженным питанием (средний ИМТ=17,2±0,7 кг/м²) наблюдаются достоверно более низкие значения СКФ, у них чаще выявляется СКФ со значениями менее 60 мл/мин/1,73 м². Выявлена 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 [8, 55, 371]. Таким образом, можно считать, что неблагоприятное влияние на функцию почек у больных ХСН имеет не только сниженный, но и повышенный ИМТ.

Повышение уровня общего холестерина (ХС) в крови выявлено у 61,3±6,2% больных (25 человек) по группе ХСН в целом. У большинства больных с ХСН определяется легкая гиперхолестеринемия (ГХС). Дислиппротеидемия наблюдается у больных ХСН всех ФК. Так, при I ФК был выявлен повышенный уровень ЛПНП. При II ФК отмечено сочетание повышенного уровня общего ХС, ЛПНП, триглицеридов и пониженных значений ЛПВП. При III-IV ФК наблюдается нормализация уровня общего ХС в крови, но параллельно

продолжает снижаться уровень ЛПВП и нарастать уровень ЛПНП. Снижение синтеза ХС у больных III-IV ФК исследователи связывают с прогрессированием синдрома системного воспаления и развитием окислительного стресса [108]. В группе лиц с ГХС выше частота СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². При повышении значений ЛПНП происходит повышение уровня креатинина крови, что убедительно подтверждается положительной корреляцией. Эти факты свидетельствуют о наличии у больных ХСН тесной связи между дислипидемией и функциональным состоянием почек.

В общей группе исследуемого контингента частота бессимптомной гиперурикемии составила 17±5,5% (8 больных). Статистически значимых отличий по числу больных с повышенным уровнем МК в крови между ФК ХСН выявлено не было ($p>0,05$). Вместе с тем, средние показатели урикемии оказались наибольшими у больных II ФК ХСН, при усугублении ФК ХСН происходит снижение уровня МК в крови. Меньшие средние значения МК в крови, по сравнению с пациентами II ФК, наблюдались также и у больных I ФК ХСН. В основе полученных результатов лежит, по-видимому, связь гиперурикемии с метаболическим синдромом [51, 40, 306]. Плазменная концентрация МК нарастает по мере увеличения числа компонентов метаболического синдрома [267]. В нашем исследовании у больных II ФК ХСН определялись следующие компоненты метаболического синдрома: избыточная масса тела, дислипидемия (повышение уровня ТГ, снижение уровня ЛПВП), нарушенная гликемия натощак и АГ. У больных I ФК – избыточная масса тела, дислипидемия (повышение ЛПНП) и АГ; у пациентов III-IV ФК ХСН из метаболических расстройств определялись дислипидемия (снижение ЛПВП) и нарушенная гликемия натощак.

Интересен тот факт, что при наличии повышенного уровня МК в крови регистрируются более высокие показатели СКФ у пациентов с ХСН. При проведении корреляционного анализа выявлена тенденция к достоверности между уровнем МК в крови и уровнем СКФ (прямая корреляция, $r=0,07$; $0,05<p<0,1$). Исследователями продемонстрировано наличие взаимосвязи между

урикемией и окружностью талии увеличение которой является наиболее достоверным признаком абдоминального ожирения [83, 232]. Гиперфльтрация в нефроне, в свою очередь, связана с ожирением [108, 88]. У 2 больных ($15,4 \pm 0,6\%$) концентрация МК в суточной моче была снижена одновременно с повышением концентрации МК в крови. К гиперурикемии в данном случае, вероятно, может приводить снижение способности почек экскретировать МК.

По мере нарастания ФК ХСН происходит увеличение числа больных с нарушенной гликемией натощак: от 0% у больных I ФК до 25% у больных III-IV ФК, хотя различие между процентными показателями у больных с различными ФК недостоверно. Статистически достоверное повышение среднего показателя гликемии, но в пределах референсных значений, у больных с ХСН (по отношению к группе сравнения) определяется только при II, III-IV ФК. Больные ХСН с нарушенной гликемией натощак (уровень глюкозы более 6,1 ммоль/л), в сравнении с пациентами с нормогликемией, имеют более низкие значения СКФ, у них чаще (в $71,4 \pm 17,1\%$ случаях против $44,8 \pm 9,2\%$) выявляется СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², однако эти различия недостоверны. Отсутствует достоверная корреляция между средними значениями гликемии и СКФ.

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 к III-IV ФК ХСН. У пациентов III-IV ФК ХСН 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. Согласно нашим данным, по мере снижения СКФ происходит уменьшение числа 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 ($r=0,5$; $p=0,03$).

Известно, что повышенная ЧСС, как один из показателей симпатической гиперактивности, играет значительную роль в повреждении почек [108].

Статистически подтверждаемое нарастание ЧСС покоя (по отношению к группе сравнения) установлено только у пациентов с III-IV ФК ХСН. По мере нарастания ФК ХСН наблюдается увеличение числа больных с ЧСС более 80 уд/мин в покое. Найдена статистически значимая обратная связь средней силы ЧСС покоя с уровнем СКФ.

Большое и обоснованное внимание сегодня уделяют проблеме сочетания ХСН с синдромом анемии, считая, что последняя усугубляет течение сердечной недостаточности, способствуя ее прогрессированию [121, 111, 355]. Анемия ассоциируется, а возможно и причинно обусловлена прогрессирующей дисфункцией почек. В нашем исследовании анемия встречалась в $31,1 \pm 3,6\%$ (56 человек) случаев. При нарастании ФК ХСН 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. Частота выявления анемии при ХСН у мужчин выше, чем у женщин, однако различие недостоверно. В большинстве случаев речь идет о легкой анемии. У $42,9 \pm 1,6\%$ пациентов (24 человека) анемия была расценена как железодефицитная, у $1,8 \pm 0,2\%$ (n=1) - B12-дефицитная. Почти у половины пациентов с анемией ($55,3 \pm 5,3\%$ - n=31) причины снижения уровня Hb оставались неуточненными. У пациентов с неуточненным характером анемии отмечен достоверно более высокий уровень гемоглобина по сравнению с пациентами с уточненным характером анемии. У пациентов с неуточненным характером анемии наблюдается также более высокий уровень сывороточного креатинина и более низкая СКФ, вычисленная по формуле Кокрофта-Голта и стандартизованная на площадь поверхности тела пациента, по сравнению с пациентами, где патогенетический механизм анемии уточнен. Однако эти различия носили недостоверный характер.

У пациентов с анемией (по сравнению с пациентами без анемии) наблюдается достоверное снижение количества эритроцитов, значений Ht, эритроцитарных индексов - MCV, MCH, показателей обмена железа - СЖ, ОЖСС,

КНТ. Анемия у обследованных нами больных характеризовалась, таким образом, снижением количества эритроцитов в крови, содержания в плазме крови железа, снижением сывороточной способности к связыванию железа и насыщения трансферрина железом. Пациенты с анемией относились к достоверно более тяжелым ФК ХСН, были старше по возрасту, в сравнении с пациентами без анемии. Это подтверждается обратной корреляцией 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 уровню СКФ у пациентов с анемией и без анемии выявлено не было. Исследователи считают, что анемия, обусловленная снижением выработки эритропоэтина (почечная анемия), развивается у пациентов с уровнем СКФ менее 35-40 мл/мин [125, 134, 156]. В нашей работе средний уровень СКФ у пациентов с анемией, по группе ХСН в целом, составил $72,7 \pm 26,8$ мл/мин/1,73 м², что позволяет, вероятно, исключить из группы причинных факторов снижение эритропоэтина почкой.

О связи анемии со степенью тяжести дисфункции почек у больных с ХСН свидетельствует наличие обратной корреляции между уровнем Hb и содержанием креатинина крови ($r=-0,35$; $p<0,01$), то есть, при снижении концентрации Hb нарастает уровень сывороточного креатинина. У пациентов без анемии установлено, что чем выше уровень Hb, тем выше показатели креатинина сыворотки ($r=0,36$; $p<0,001$). Иными словами, повышенный уровень креатинина сыворотки встречается в двух случаях – или при повышенном уровне или при пониженном уровне Hb. Это проявляется U-образной взаимосвязью между уровнем Hb и уровнем креатинина крови. Корреляционный анализ по группе ХСН в целом показал, что: чем выше уровень СЖ, тем ниже значения СКФ и выше показатели креатининемии ($r=-0,39$; $p<0,05$, $r=0,19$; $p<0,05$ соответственно). Схожие результаты получены у пациентов с ХСН без анемии: $r=-0,38$; $p=0,06$ (тенденция к достоверности), $r=0,44$; $p<0,001$. У пациентов с ХСН при наличии

анемии достоверные связи между СЖ и СКФ, креатинином сыворотки отсутствовали. Связь повышения уровня СЖ с почечной дисфункцией (снижение СКФ, повышение сывороточного креатинина) по группе ХСН в целом и у пациентов с ХСН без анемии позволяет предполагать, что содержание железа в сыворотке характеризует не только его метаболизм, но и выступает в качестве маркера нарушения функции почек. У больных ХСН установлена прямая корреляция между показателями Ht и СКФ ($r=0,43$; $p<0,05$): чем ниже показатели Ht, тем меньше СКФ. Есть данные о том, что Ht влияет на выживаемость пациентов с ХСН [151]. Увеличение смертности на 2% в течение года происходит при снижении Ht на 1% [283]. В нашем исследовании сниженные значения Ht сочетались с низкими значениями СКФ, а также выявлялись у больных с анемией.

Итак, у больных ХСН I, II ФК почечная дисфункция ассоциируется с группой известных ФР ХБП, континуумом метаболических нарушений: ожирением, АГ, повышением уровня ЛПНП; у пациентов II ФК к вышеперечисленному присоединяются - ГХС, гиперурикемия, гипертриглицеридемия, снижение ЛПВП, базальная гипергликемия. У пациентов III-IV ФК метаболические ФР (повышение ЛПНП, снижение ЛПВП на фоне нормохолестеринемии, нарушенная гликемия натощак) дополняются высокой (A2) альбуминурией, анемией, тахикардией. Кроме того, при III-IV ФК ХСН появляются больные с низким ИМТ. Возраст (старше 60 лет) имеет место как фактор риска у больных III-IV ФК ХСН.

Из полученных нами фактов следует, что на фоне прогрессирования ФК ХСН нарастает число больных с ФР ХБП, а также растет общее количество ФР у каждого пациента в отдельности. Как правило, вышеуказанные ФР встречаются в ассоциации друг с другом. Установлена положительная корреляция между ИМТ и уровнем общего ХС, ТГ крови и отрицательная связь между ИМТ и ЛПВП по группе ХСН в целом. Иными словами, чем выше ИМТ у больных с ХСН, тем выше уровень общего ХС и ТГ в крови и ниже уровень ЛПВП в сыворотке крови. Выявлена положительная корреляция уровня МК в крови с нарушениями

липидного обмена, ожирением. Отмечается отрицательная корреляция между значениями суточной экскреции МК и возрастом, то есть, чем старше пациент, тем ниже суточная экскреция МК. Обнаружена прямая связь между гликемией и уровнем общего ХС, МК. Таким образом, у больных ХСН нарушения углеводного обмена тесно связаны с нарушениями обмена липопротеидов и уровнем МК в крови. Высокие значения САД коррелируют с ГХС. Вероятность развития дисфункции почек у пациентов с ХСН возрастает с увеличением количества ФР: с 14,3% при наличии 1 ФР, до 75% - если присутствуют 3 и более ФР ($p=0,08$). Обнаружена обратная корреляционная зависимость между количеством ФР и СКФ. Иными словами, по мере увеличения количества сочетающихся между собой ФР дисфункции почек нарастает частота сниженной СКФ.

Известно, что реализация эффектов большинства лекарственных препаратов, входящих в стандарты лечения ХСН, происходит с участием почек [113, 89, 100]. Известно, что у пациентов с ХСН нарушается мочевая экскреция ряда препаратов: иАПФ, антагонистов АП – имеющих двойной путь экскреции, сердечных гликозидов - дигоксина [7, 137]. С этих позиций одним из основных вопросов, касающихся эффективности и безопасности лечения ХСН, является функция почек. Анализ влияния базисной терапии ХСН на функцию почек позволил выявить следующие особенности.

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 ХСН чаще назначались диуретические препараты, увеличивалось количество назначаемых диуретических препаратов и нарастала их суммарная доза.

На фоне базисной терапии ХСН происходит снижение уровня сывороточного креатинина, но динамика оказалась достоверной только у больных

II ФК. Повышение СКФ наблюдалось у больных II, III-IV ФК, снижение СКФ – у пациентов I ФК, однако все эти сдвиги были недостоверными. При I ФК ХСН снижение СКФ (у $27,3 \pm 1,6\%$ - 3 больных) происходило в пределах нормальных значений, еще у $27,3 \pm 1,6\%$ (3 человека) – выявлена нормализация СКФ при исходной базальной гиперфильтрации. У больных ХСН, по группе в целом, после лечения выявлено уменьшение числа больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², однако эта динамика была также недостоверной. Таким образом, стандартная терапия ХСН в условиях стационара влияет на фильтрационную функцию почек неоднозначно. 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, то есть нефропозитивный эффект на фоне лечения прослеживается у пациентов II ФК ХСН. У исследуемых I и III-IV ФК достоверного улучшения функции почек через 2 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. Эффективность любой терапии зависит от возраста и минимальна у пожилых и старых больных. Кроме того, возраст сам по себе является фактором, приводящим к ухудшению функции почек вообще [120, 43, 87, 122, 123, 221] и как было показано нами выше, особенно на фоне ХСН. У больных 2-й группы нефронегативный эффект (то есть достоверное повышение сывороточного креатинина и снижение СКФ) через 2 недели терапии не выявлялся, причем независимо от ФК ХСН. Неблагоприятными прогностическими факторами повышения креатинина в крови и снижения СКФ на фоне терапии ХСН при III-IV ФК являются пожилой возраст, более высокий исходный уровень креатинина и наличие анемии. Указанные

сдвиги не характерны для пациентов I и II ФК. Базисная терапия ХСН способствует улучшению канальцевой функции почек, что проявляется достоверным снижением активности НАГ в моче у больных II, III-IV ФК ХСН, а также достоверным уменьшением числа больных с исходно повышенным уровнем НАГ в моче у больных II ФК.

Таким образом, терапия ХСН должна носить дифференцированный характер и в плане мониторингования функции почек. Последние должны, в первую очередь, базироваться на таких показателях как СКФ, креатинин крови, уровень НАГ в моче.

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. 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, нарушенная гликемия натощак, гипертриглицеридемия, снижается содержание ЛПВП. 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 фактор (старше 60 лет).

4. Установлено, что наиболее низкие или высокие значения Hb сопровождаются более высокой креатининемией, что 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 нефронегативный эффект ни в одной из групп не выявлялся.

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 пациентов 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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АП	ангиотензин II
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДД	дневной диурез
ИАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМТ	индекс массы тела
КНТ	коэффициент насыщения трансферина
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
МК	мочевая кислота
НАГ	N – ацетил – β – D – гексозаминидаза
НД	ночной диурез
ОЖСС	общая железосвязывающая способность сыворотки
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	систолическое артериальное давление
СД	суточный диурез
СЖ	сывороточное железо
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ТГ	триглицериды
ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ФР	фактор риска
ХС	холестерин
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений

Нб	гемоглобин
Нt	гематокрит
МСН	среднее содержание гемоглобина в эритроците
МСНС	средняя концентрация гемоглобина в эритроците
МСV	средний объем эритроцита

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрия, Л.Г. Анемия при хронических заболеваниях: фактор сердечно – сосудистого риска при хронической сердечной недостаточности и нефропатиях / Л.Г. Александрия, Т.А. Казанцева, В.С. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2007. – Т. 16, № 4. – С. 10-14.
2. Алексеева, Л.А. Диагностика хронической болезни почек у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых осложнений, наблюдаемых в поликлинике / Л.А. Алексеева, Н.Н. Кравцова, Н.Б. Шашина и др. // Клиническая нефрология. - 2014. - № 6. - С. 28-31.
3. Антонова, Т.Н. К вопросу о распространенности хронической болезни почек среди пожилых лиц в г. Москве и ее связи с сердечно-сосудистой патологией / Т.Н. Антонова, Б.Т. Бикбов, И.Г. Галь, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 353-354.
4. Арутюнов, А.Г. Исследование распространенности и клинической значимости гипотрофии у терапевтических больных (САТУРН) / А.Г.Арутюнов, О.И. Костюкевич, Е.В. Звонова, Н.В. Топильская // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 144-148.
5. Арутюнов, А.Г. Повторные госпитализации у больных с синдромом острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Особенности, прогностическая значимость, новые подходы к снижению риска их возникновения / А.Г. Арутюнов, Г.П. Арутюнов // Российский медицинский журнал. – 2013. - № 12. – С. 6-12.
6. Арутюнов, А.Г. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ - РФ / А.Г. Арутюнов, Д.О. Драгунов, Г.П. Арутюнов и др. // Кардиология. - 2015. - № 5. - С. 12-21.

7. Арутюнов, Г.П. Патофизиологические процессы в почках у больных ХСН / Г.П. Арутюнов // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2008. – Т. 9, № 5. – С. 234-249.
8. Арутюнов, Г.П. Гиперфльтрация и метаболический синдром / Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова // Системные гипертензии. - 2009. - № 1. - С. 66-70.
9. Арутюнов, Г.П. Влияние петлевых диуретиков с различным периодом полувыведения на динамику натрийуреза и показатели, характеризующие состояние тубулоинтерстициальной ткани почек / Г.П. Арутюнов, Д.О. Драгунов, А.В. Соколова // Тер. арх. – 2014. - Т. 86, № 6. – С. 38-44.
10. Арутюнов, Г.П. Распространенность поражения почек у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Г.П. Арутюнов, Д.О. Драгунов, А.В. Соколова, А.Г. Арутюнов // Клиническая нефрология. - 2014. - № 6. - С. 23-37.
11. Атрощенко, Е.С. Сочетанная хроническая сердечная и хроническая почечная недостаточности: проблемы и пути их решения / Е.С. Атрощенко // Российский медицинский журнал. – 2009. - № 2. – С. 53-55.
12. Ахадов, Ш.В. Кардиоренальный и нейрогормональный континуум у больных артериальной гипертензией, его значение в клинической практике / Ш.В. Ахадов, Г.Р. Рузбанова, Г.С. Молчанова и др. // Системные гипертензии. - 2011. - № 3. - С. 61-66.
13. Багдасарян, А.Р. Влияние эналаприла на скорость прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии / А.Р. Багдасарян, Е.С. Столяревич, И.Г. Ким и др. // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 33-42.
14. Базарова, А.В. Функция канальцев почек при сахарном диабете / А.В. Базарова, Г.Г. Мамаева, А.А. Карелин // Пробл. эндокринологии. – 1990. – Т. 36, № 3. – С. 87-91.
15. Беленков, Ю.Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев. – М.: Materia Medica, 2000. – 266 с.

16. Беленков, Ю.Н. Клинико – гемодинамические и нейрогуморальные эффекты длительной терапии бета – адреноблокатором бисопрололом больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, А.А. Скворцов и др. // Кардиология. – 2003. – Т. 43, № 10. – С. 11-22.
17. Беленков, Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Е. Агеев. – М.: «Гэотар – Медиа», 2006. – 432 с.
18. Беленков, Ю.Н. Всегда ли необходима тройная комбинация при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью? Выбор третьего нейрогормонального блокатора / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, А.А. Скворцов и др. // Тер. арх. – 2008. - № 9. – С. 5-12.
19. Бердников, С.В. Влияние амбулаторного самоконтроля на функциональное состояние почек и электролитные нарушения у больных с выраженной сердечной недостаточностью / С.В. Бердников, В.И. Вишневский, О.А. Бердникова // Российский кардиологический журнал. - 2013. - Т. 99, № 1. - С. 79-85.
20. Боровкова, Н.Ю. Лечение артериальной гипертензии у больных хронической сердечной недостаточностью с признаками хронической болезни почек комбинированным препаратом периндоприла аргинина и амлодипина / Н.Ю. Боровкова, Т.Е. Кузнецова, Н.Н. Боровков, Г.В. Ковалева // Кардиология. - 2015. - Т. 55, № 6. – С. 22-25.
21. Верткин, А.Л. Железодефицитная анемия и ее коррекция у пациентов с кардиоваскулярной патологией на амбулаторном этапе / А.Л. Верткин, Н.О. Ховасова, Е.Д. Ларюшкина // Врач скорой помощи. - 2012. - № 12. - С.43-48.
22. Верткин, А.Л. Анемия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А.Л. Верткин, Н.О. Ховасова, К.И. Шамаева // Врач скорой помощи. - 2014. - № 8. - С.27-32.
23. Гарсиа-Донаире, Ж.А. Кардио-васкулярно-ренальные связи в кардиоренальном континууме / Ж.А. Гарсиа-Донаире, Л.М. Руилопе // Нефрология. - 2013. - Т.17, № 1. - С. 11-41.

24. Гладких, А.С. Повторные госпитализации больных с хронической сердечной недостаточностью по данным одногодичного наблюдения / А.С. Гладких, Н.М. Савина, С.П. Кудинова и др. // Кардиология. – 2009. - № 6. – С. 31-35.
25. Гуревич, М.А. Хроническая сердечная недостаточность: руководство для врачей / М.А. Гуревич. – М.: Практическая медицина, 2008. – 413 с.
26. Даниленко, А.И. Патоморфологические аспекты закрытой травмы почки в эксперименте / А.И. Даниленко // Одесский медицинский журнал. – 2000. - № 5. – С. 26-28.
27. Дворецкий, Л.И. Анемия у больных с ХСН / Л.И. Дворецкий, Н.В. Дятлов // Фарматека. - 2011. - № 14. - С. 26-29.
28. Добронравов, В.А. Эпидемиология диабетической нефропатии: общие и региональные проблемы / В.А. Добронравов // Нефрология. – 2002. – Т. 6, №1. – С. 16-22.
29. Добронравов, В.А. Многогранная альбуминурия: аспекты клинического значения / В.А. Добронравов, А.В. Смирнов, И.Г. Каюков // Нефрология. – 2009. – Т. 13, №3. – С. 33-38.
30. Душина, А.Г. Новые возможности в лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / А.Г. Душина, Р.А. Либис // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2015. - Т.14, №4. - С. 52-58.
31. Есаян, А.М. Тканевая ренин – ангиотензиновая система почки. Новая стратегия нефропротекции / А.М. Есаян // Нефрология. – 2002. – Т. 6, № 3. – С. 8-16.
32. Ефремова, Е.В. Приверженность к лечению больных с хронической сердечной недостаточностью в условиях коморбидности / Е.В. Ефремова, М.В. Мензоров, И.А. Сабитов // Клиническая медицина. - 2015. - №9. - С. 20-24.
33. Ефремова, Е.В. Клинические особенности, качество жизни и прогноз больных с хроническим кардиоренальным синдромом / Е.В. Ефремова, А.М. Шутов // Нефрология. - 2015. - Т.19, № 2. - С. 63 - 67.

34. Жантудуева, А.И. Дисфункция почек у больных ишемической болезнью сердца / А.И. Жантудуева, М.М. Батюшин, М.А. Уметов // Кардиология. - 2015. - № 1. - С. 29-32.
35. Жданова, Т.В. Особенности липидного обмена у пациентов с хронической болезнью почек и влияние гиполипидемических препаратов на почечную гемодинамику / Т.В. Жданова, Н.С. Борзунова, А.В. Назаров // Атеросклероз и дислипидемии. - 2014. - № 4. - С. 5-10.
36. Задионченко, В.С. Состояние эндотелия и оксид азота при сердечной недостаточности / В.С. Задионченко, И.В. Погонченкова, О.И. Нестеренко и др. // Российский кардиологический журнал. – 2005. - № 1. – С. 80-87.
37. Зайцева, В.П. Возможности современной диагностики острого почечного повреждения у больных острым коронарным синдромом / В.П. Зайцева, М.Л. Нанчикеева, Л.В. Козловская и др. // Клиническая нефрология. - 2015. - № 2-3. - С. 11-16.
38. Искендеров, Б.Г. Кардиоренальный прогноз у больных, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам, осложненным острым повреждением почек / Б.Г. Искендеров, О.Н. Сисина // Кардиосоматика.- 2015. - Т. 6, № 2. - С. 35-39.
39. Искендеров, Б.Г. Кардиоренальный прогноз у подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам больных с дисфункцией почек / Б.Г. Искендеров, О.Н. Сисина // Тер. арх. – 2015. - № 9. – С. 58-63.
40. Искендеров, Б.Г. Метаболический синдром и риск развития острого повреждения почек у больных, подвергшихся аортокоронарному шунтированию / Б.Г. Искендеров, О.Н. Сисина // Российский кардиологический журнал. - 2015. - Т. 125, № 9. - С. 44-50.
41. Казачкина, С.С. Функция эндотелия при ИБС и атеросклерозе и влияние на нее различных сердечно – сосудистых препаратов / С.С. Казачкина, В.П. Лупанов // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 6. – С. 315-317.

42. Калюта, Т.Ю. Сочетание ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с анемическим синдромом: особенности течения, влияние коррекции анемии на прогноз / Т.Ю. Калюта, Ю.Г. Шварц, И.М. Соколов // Российский кардиологический журнал. - 2013. - № 2. - С. 105-111.
43. Кириченко, А.А. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов пожилого и старческого возраста / А.А. Кириченко // Consilium Medicum. – 2014. – № 10. – С. 81-86.
44. Климова, Е.А. Методы коррекции анемии у больных хронической почечной недостаточностью / Е.А. Климова // Русский медицинский журнал. - 2011. - Т. 19, № 29. - С. 1808-1811.
45. Кобалава, Ж.Д. Мочевая кислота – маркер и / или новый фактор риска сердечно – сосудистых осложнений? / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.В. Толкачева, Ю.Л. Караулова // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – Т. 11, № 3. – С. 32-39.
46. Кобалава, Ж.Д. Кардиоренальный синдром / Ж.Д. Кобалава, Т.Б. Дмитрива // Русский медицинский журнал. - 2003. - № 12. - С. 699-702.
47. Кобалава, Ж.Д. Концепция кардиоренальных и метаболических соотношений в современной профилактической кардиологии / Ж.Д. Кобалава, В.С. Моисеев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - № 4. - С. 4-7.
48. Кобалава, Ж.Д. Мочевая кислота - независимый предиктор сердечно-сосудистых событий. Урикозурический потенциал лозартана / Ж.Д. Кобалава, В.В. Толкачева // Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – Т. 20, № 3. – С. 1-9.
49. Козловская, Л.В. Кардиоренальный анемический синдром: клиническое значение и принципы терапии / Л.В. Козловская, Ю.С. Милованов, В.В. Фомин, Л.Ю. Милованова // Тер. арх. – 2005. - № 6. – С. 82-87.

50. Колина, И.Б. Дислипидемия и хронические прогрессирующие заболевания почек / И.Б. Колина, Е.В. Ставровская, Е.М. Шилов // Тер. арх. – 2004. - № 9. – С. 75-78.
51. Колодяжная, О.И. Гендерные и возрастные особенности гиперурикемии и ее корреляционные взаимодействия с клинико-лабораторными и эхокардиографическими показателями у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / О.И. Колодяжная // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2014. - Т. 15, № 3. - С. 139-144.
52. Костенко, В.А. Активация системного воспаления и нейрогормональный дисбаланс как возможные предикторы негативного прогноза у пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью / В.А. Костенко, О.Б. Арискина, И.В. Осипова и др. // Скорая медицинская помощь. - 2014. - № 4. - С. 74-76.
53. Кошкина, Д.Е. Роль маркеров органного повреждения у больных хронической сердечной недостаточностью / Д.Е. Кошкина, А.А. Скворцов, В.Н. Протасов и др. // Кардиология. - 2015. - № 1. - С. 70-76.
54. Краснова, Е.А. Нефрологические аспекты проблемы ожирения / Е.А. Краснова, С.В. Моисеев, В.В. Фомин // Клин. мед. – 2005. – Т. 83, № 4. – С. 9-14.
55. Крутиков, Е.С. Особенности функционального состояния почек больных эссенциальной артериальной гипертензией, имеющих избыточную массу тела / Е.С. Крутиков, С.И. Чистякова // Клиническая нефрология. - 2014. - № 5. - С. 16-19.
56. Кузнецова, Т.Е. Эффективность фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина в лечении больных с артериальной гипертензией в сочетании с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек / Т.Е. Кузнецова, Н.Ю. Боровкова // Клин. мед. – 2015. – Т. 93, № 7. – С. 62-66.

57. Кузьмин, О.Б. Дисфункция почки при хронической сердечной недостаточности: теоретические и клинические аспекты / О.Б. Кузьмин, М.О. Пугаева // Нефрология. – 2003. – Т. 7, № 2. – С. 31-37.
58. Кузьмин, О.Б. Почечные гемодинамические механизмы формирования гипертонической нефропатии / О.Б. Кузьмин, Н.В. Бучнева, М.О. Пугаева // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 28-36.
59. Кузьмин, О.Б. Легкая дисфункция почек у больных сердечной недостаточностью: доклинические признаки и их прогностическое значение / О.Б. Кузьмин, В.В. Белянин, В.В. Жежа // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2014. - Т. 15, № 2. - С. 126-131.
60. Кутырина, И.М. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при первичных поражениях почек и диабетической нефропатии / И.М. Кутырина // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 4, № 7. – С. 331-333.
61. Кутырина, И.М. Ремоделирование сосудов при хронической почечной недостаточности / И.М. Кутырина, Т.Е. Руденко, М.Ю. Дзигоева // Клин. мед. – 2005. - № 2. – С. 16-21.
62. Кутырина, И.М. Возможности лечения почечной артериальной гипертензии / И.М. Кутырина, М.Ю. Швецов // Качество жизни. Медицина. - 2006. - Т. 15, № 4. - С. 78-89.
63. Лавренова, Т.П. Ферменты мочи и их значение для диагностики поражения почек / Т.П. Лавренова // Лаб. дело. – 1990. - № 7. – С. 3-6.
64. Лазебник, Л.Б. Место БЭТА – адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии у больных старших возрастных групп / Л.Б. Лазебник, И.А. Комисаренко // Кардиология. – 2004. – Т. 44, № 4. – С. 106-112.
65. Левицкая, Е.С. Ремоделирование почечных артерий - инициатор и мишень кардиоренального континуума / Е .С. Левицкая, М.М. Батюшин, Д.Г. Пасечник, Э.Г. Асрумян // Кардиоваскулярна терапия и профилактика. - 2015. - Т. 14, № 1. - С. 90-96.

66. Лукомская, И.С. Диагностическое значение определения активности нейтральной α -глюкозидазы и N-ацетил- β -D-гексозаминидазы в моче при патологии почек / И.С. Лукомская, Т.П. Лавренова, Н.А. Томилина и др. // *Вопр. мед. химии.* – 1986. – Т. 32, № 5. – С. 112-119.
67. Макеева, Е.Р. Хроническая болезнь почек влияет на прогноз и стоимость стационарного лечения больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.Р. Макеева, А.М. Шутов, В.А. Серов // *Нефрология.* - 2010. - Т. 14, № 2. - С. 51-55.
68. Мареев, В.Ю. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов и др. // *Журнал Сердечная Недостаточность.* – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 4-41.
69. Мареев, В.Ю. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов и др. // *Журнал Сердечная Недостаточность.* – 2010. – Т. 11, № 1. – С. 3-62.
70. Мареев, Ю.В. Обзор исследований по применению эналаприла в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Ю.В. Мареев // *Журнал Сердечная Недостаточность.* – 2015. – Т. 16, № 1. – С. 52-56.
71. Михайлова, З.Д. Уровни мелатонина и маркеры острого повреждения почек при остром коронарном синдроме / З.Д. Михайлова, М.А. Шаленкова, П.Ф. Клишкин // *Клиническая нефрология.* - 2014. - № 6. - С. 36-39.
72. Михайлова, И.С. Влияние терапии иАПФ фозиноприлом и антагонистом рецепторов ангиотензина II валсартаном на азотвыделительную функцию почек у пациентов с хронической сердечной и почечной недостаточностью / И.С. Михайлова, М.В. Шеянов // *Журнал Сердечная Недостаточность.* – 2007. – Т. 8, № 2. – С. 95-100.
73. Моисеев, В.С. *Болезни сердца* / В.С. Моисеев, А.В. Сумароков. – М.: Универсум Паблишинг, 2001. – 256 с.
74. Моисеев, В.С. Нефрологические аспекты застойной сердечной недостаточности / В.С. Моисеев, В.В. Фомин // *Тер. арх.* – 2003. – № 6. – С. 84-89.

75. Моисеев, В.С. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска (методические рекомендации) / В.С. Моисеев, Н.А. Мухин, Ж.Д. Кобалава и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - Т. 7, № 6. - С. 5-10.
76. Моисеев, В.С. Кардиоренальные синдромы (патогенетические, клинико-диагностические, прогностические и терапевтические аспекты) / В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава // Тер. арх. – 2011. – № 12. – С. 5-11.
77. Мухин, Н.А. Подагрическая почка. В кн.: Нефрология / Н.А. Мухин, Балкаров И.М. - М.: Медицина, 2000. - С. 422-429.
78. Мухин, Н.А. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев // Вестн. РАМН. - 2003. - № 11. - С. 50-55.
79. Мухин, Н.А. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно – сосудистой системы и почек / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава и др. // Тер. арх. – 2004. - № 6. – С. 39-46.
80. Мухин, Н.А. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека / Н.А. Мухин, И.М. Балкаров, В.С. Моисеев и др. // Тер. арх. – 2004. – Т. 76, № 9. – С. 5-10.
81. Мухин, Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза / Н.А. Мухин // Тер. арх. – 2007. – Т. 79, № 6. – С. 5-10.
82. Мухин, Н.А. Активность ренина плазмы - фактор риска и самостоятельная мишень антигипертензивной терапии: роль алискирена / Н.А. Мухин, В.В. Фомин // Consilium Medicum. – 2009. – № 10. – С. 54-61.
83. Мухин, Н.А. Нефрология: неотложные состояния / Под ред. Н. А. Мухина. - М.: Эксмо, 2010. – 288 с.
84. Мухин, Н.А. Биомаркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией с гиперурикемией: персонафицированный подход к оценке

прогноза / Н.А. Мухин, Л.В. Козловская, В.В. Фомин и др. // Клиническая нефрология. - 2014. - №4. - С.16-20.

85. Нанчикеева, М.Л. Клиническое значение определения в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброгенеза у больных артериальной гипертензией с поражением почек / М.Л. Нанчикеева, Л.В. Козловская, В.В. Фомин и др. // Клиническая нефрология. - 2009. - №4. - С.54-58.

86. Напалков, Д.А. Распространенность и структура анемий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в терапевтическом стационаре / Д.А. Напалков, А.С. Панферов, А.В. Воронкина и др. // Кардиология. – 2009. - № 4. – С. 37-39.

87. Николаев, А.Ю. Особенности течения острого повреждения почек и хронической болезни почек в пожилом возрасте / А.Ю. Николаев, В.М. Ермоленко // Клиническая нефрология. - 2014. - №5. - С.56-58.

88. Новикова, М.С. Современные методы определения скорости клубочковой фильтрации у лиц с нормальной и избыточной массой тела / М.С. Новикова, И.М. Кутырина, Е.М.Шилов // Тер. арх. – 2010. - № 3. – С. 67-71.

89. Оганезова, Л.Г. Экспресс – метод диагностики поражения тубулоинтерстициальной ткани почек при ХСН / Л.Г. Оганезова // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2011. – Т.12, №1. – С. 47-49.

90. Остроумова, О.Д. Лечение хронической сердечной недостаточности: фокус на метопролола сукцинат / О.Д. Остроумова, Г.Н. Щукина, В.М. Фомина // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2012. - Т.8, №6. - С. 798-803.

91. Перепеч, Н.Б. Патогенетическая терапия хронической сердечной недостаточности: позиция торасемида / Н.Б. Перепеч // Системные гипертензии. - 2015. - Т.12, №3. - С. 56-62.

92. Петрищев, Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы фармакологической коррекции / Н.Н. Петрищев. – С-Пб.: Изд С-Пб ГМУ, 2003. – 86 с.

93. Пролетов, Я.Ю. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение II. / Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, А.В. Смирнов, Р.В. Зверьков // Нефрология. - 2014. - Т. 18, № 6. - С. 51-58.
94. Резник, Е.В. Дисфункция почек у больных хронической сердечной недостаточностью: патогенез, диагностика, лечение / Е.В. Резник, Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожаков // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2005. - Т. 6, № 6. – С. 245-250.
95. Резник, Е.В. Изменения функции почек у больных ХСН / Е.В. Резник, Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожаков, В.М. Волынкина // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2007. – Т. 8, № 2. – С. 89-94.
96. Резник, Е.В. Почечная гемодинамика у больных хронической сердечной недостаточностью / Е.В. Резник, Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожаков, В.М. Волынкина // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 118-123.
97. Резник, Е.В. Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.В. Резник, Г.Е. Гендлин, В.М. Гущина, Г.И. Сторожаков // Нефрология и диализ. - 2010. - Т. 12, № 1. - С. 13-24.
98. Родюкова, И.С. Кардиоренальный синдром: вопросы и ответы / И.С. Родюкова // Ремедиум Приволжье. - 2014. - № 1. - С. 27.
99. Руденко, Т.Е. Состояние липидного обмена при хронической болезни почек / Т.Е. Руденко, И.М. Кутырина, М.Ю. Швецов // Клиническая нефрология. - 2012. - № 2. - С. 14-21.
100. Руденко, Т.Е. Нефропротективные свойства антагонистов кальция: роль лерканидипина / Т.Е. Руденко, И.М. Кутырина // Consilium Medicum. – 2014. – Т. 16, № 5. – С. 123-125.
101. Ряженков, В.В. Фармакоэкономические аспекты лечения анемии у российских пациентов с хронической болезнью почек / В.В. Ряженков, С.Г. Горохова // Клиническая нефрология. - 2014. - № 6. - С. 32-35.

102. Сагинова, Е.А. Формирование поражения почек у больных ожирением / Е.А. Сагинова, Е.А. Федорова, В.В. Фомин и др. // Тер. арх. – 2006. - № 5. – С. 36-41.
103. Серов, В.А. Влияние хронической болезни почек на прогноз больных хронической сердечной недостаточностью / В.А. Серов, А.М. Шутов, В.Н. Сучков и др. // Сердечная Недостаточность. – 2009. – Т. 10, № 4. – С. 202-204.
104. Серов, В.А. Нарушение циркадного ритма артериального давления у больных хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с нарушением функции почек / В.А. Серов, А.М. Шутов, О.В. Трошенькина и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2011. – Т. 12, № 1. – С. 11-14.
105. Ситникова, М.Ю. Диуретики при ХСН-2013: реалии применения на амбулаторном и госпитальном этапах терапии / М.Ю. Ситникова, М.А. Борцова, А.В. Юрченко и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2014. – Т. 15, № 4. – С. 207-212.
106. Смирнов, А.В. Факторы риска ИБС у больных, получающих лечение гемодиализом / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, М.М. Мнускина // Нефрология. – 2002. – № 7. – С. 7-13.
107. Смирнов, А.В. Превентивный подход в современной нефрологии / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, А.М. Есаян и др. // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 3. – С. 7-14.
108. Смирнов, А.В. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Бодур-Ооржак и др. // Тер. арх. – 2005. – Т. 77, № 6. – С. 20-27.
109. Смирнов, А.В. Кардио – ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 3. – С. 7-15.
110. Смирнов, А.В. Рекомендации научно – исследовательского института нефрологии Санкт – Петербургского государственного медицинского

университета им. акад. И.П. Павлова: определение, классификация, диагностика и основные направления профилактики хронической болезни почек у взрослых / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков и др. // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 2. – С. 75-93.

111. Соломахина, Н.И. Анемия при хронической сердечной недостаточности: роль гепсидина как универсального регулятора метаболизма железа / Н.И. Соломахина, Е.С. Находнова, В.И. Ершов // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2014. – Т. 15, № 4. – С. 254-260.

112. Стахова, Т.Ю. Клиническое значение определения маркеров дисфункции эндотелия (эндотелин-1, микроальбуминурия) и поражения тубулоинтерстициальной ткани (β^2 -микроглобулин, моноцитарный хемотаксический белок-1) у пациентов с артериальной гипертонией и нарушением обмена мочевой кислоты / Т.Ю. Стахова, А.В. Щербак, Л.В. Козловская и др. // Тер. арх. – 2014. - № 6. – С. 45-51.

113. Стаценко, М.Е. Эффективность лечения хронической сердечной недостаточности у лиц старшей возрастной группы в зависимости от функционального состояния почек / М.Е. Стаценко, О.Е. Спорова, С.В. Беленкова, Д.А. Иванова // Российский кардиологический журнал. - 2007. - № 2. - С. 30-35.

114. Сычева, Ю.А. Нарушение функции почек и их коррекция периндоприлом у больных ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью / Ю.А. Сычева, А.И. Кирсанов // Нефрология. – 2003. – Т. 7, № 2. – С. 62-66.

115. Терентьев, В.П. Особенности атеросклеротического поражения почечных артерий у больных с острым коронарным синдромом / В.П. Терентьев, Н.Д. Кобзева, М.М. Батюшин, М.В. Малеванный // Нефрология. - 2015. - Т. 19, №5. - С. 86-90.

116. Терещенко, С.Н. Анемия и хроническая сердечная недостаточность / С.Н. Терещенко, Н.А. Джаиани, Т.М. Ускач, А.Г. Кочетов // Кардиология. – 2004. - № 7. – С. 73-75.

117. Терещенко, С.Н. Место ингибиторов АПФ в лечении кардио – ренального синдрома / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров // *Consilium Medicum*. – 2007. – Т. 9, № 5. – С. 28-35.
118. Терещенко, С.Н. Анемия как осложнение хронической сердечной недостаточности: распространенность, прогноз и лечение / С.Н. Терещенко, Е.С. Атрощенко, Т.М. Ускач и др. // *Тер. арх.* – 2008. - № 9. – С. 90-95.
119. Терещенко, С.Н. Современные аспекты кардио – ренального синдрома / С.Н. Терещенко, Т.М. Ускач, М.Н. Рябина // *Журнал Сердечная Недостаточность*. – 2008. – Т. 9, № 5. – С. 226-230.
120. Терещенко, С.Н. Фозиноприл в лечении кардиоренального синдрома при хронической сердечной недостаточности / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров // *Тер. арх.* – 2009. - № 5. – С. 84-88.
121. Терещенко, С.Н. Причины развития анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / С.Н. Терещенко, Т.М. Ускач, А.Г. Кочетов // *Кардиология*. – 2011. - № 5. – С. 20-26.
122. Тонелли, М. Хроническая болезнь почек и старение популяции / М. Тонелли, М. Риелла // *Клиническая нефрология*. - 2014. - № 1. - С. 4-7.
123. Фомин, В.В. Хроническая болезнь почек у пожилых: особенности диагностики и ведения / В.В. Фомин, Ю.С. Милованов, Л.Ю. Милованова и др. // *Клиническая нефрология*. - 2014. - № 3. - С. 3-7.
124. Хирманов, В.Н. Факторы риска: микроальбуминурия / В.Н. Хирманов // *Тер. арх.* – 2004. - № 9. – С. 78-84.
125. Цыгин, А.Н. Применение эритропоэзстимулирующих препаратов у детей с хронической болезнью почек / А.Н. Цыгин // *Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 36-39.
126. Чичерина, Е.Н. Структурно-функциональные взаимосвязи изменений кардиоренальной системы у беременных с хронической артериальной гипертензией / Е.Н. Чичерина, А.В. Падыганова // *Клиническая нефрология*. - 2012. - № 5. - С. 33-37.

127. Чучелина, О.А. Адипокины жировой ткани и их роль в прогрессировании патологии почек / О.А. Чучелина // Международный медицинский журнал. - 2015. - № 2. - С. 24-27.
128. Шаленкова, М.А. Натрийуретический пептид при остром коронарном синдроме на фоне хронической болезни почек / М.А. Шаленкова, З.Д. Михайлова, Э.Т. Манюкова, П.Ф. Климкин // Сердце: журнал для практикующих врачей. - 2014. - Т. 13, № 2. - С. 85-88.
129. Шараев, П.Н. Способ определения активности N-ацетил-β-D-гексозаминидазы в моче / П.Н. Шараев, Н.К. Габдрахманова, Т.Н. Стрелкова, Е.П. Сахабутдинова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. - № 5. – С. 40-42.
130. Шафранская, К.С. Современная диагностика и клинико-прогностическое значение дисфункции почек у больных ишемической болезнью сердца / К.С. Шафранская, И.С. Быкова // Тер. арх. – 2014. - № 6. – С. 94-97.
131. Швецов, М.Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии / М.Ю. Швецов // Consilium Medicum. – 2014. – Т. 16, № 7. – С. 51-63.
132. Шевченко, И.В. Эндотелиальная дисфункция при лечении гепарином, эноксапарином и фондапаринуксом у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / И.В. Шевченко, А.А. Шаваров // Клиническая фармакология и терапия. - 2014. - Т. 23, № 4. - С. 69-72.
133. Шестакова, М.В. Ингибиторы ангиотензин – превращающего фермента и патология почек: непревзойденный нефропротективный эффект / М.В. Шестакова // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 134-136.
134. Шило, В.Ю. Анемия при хронической болезни почек: патогенез, диагностика и лечение / В.Ю. Шило, Н.Н. Хасабов, В.М. Ермоленко // Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 28-35.

135. Шилов, А.М. Анемии при сердечной недостаточности / А.М. Шилов, М.В. Мельник, А.А. Сарычева // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 9. – С. 545-547.
136. Шилов, Е.М. Хроническая болезнь почек / Е.М. Шилов, В.В. Фомин, М.Ю. Швецов // Тер. арх. – 2007. - № 6. – С. 78-82.
137. Шилов, Е.М. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / Е.М. Шилов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков и др. // Клиническая нефрология. - 2012. - № 4. - С. 4-26.
138. Шутов, А.М. Кардиоренальный и ренокардиальный синдромы / А.М. Шутов, В.А. Серов // Нефрология. - 2009. - Т. 13, № 4. - С. 59-63.
139. Щекочихин, Д.Ю. Особенности формирования кардиоренального синдрома при декомпенсации хронической сердечной недостаточности / Д.Ю. Щекочихин, Н.Л. Козловская, Ф.Ю. Копылов // Нефрология и диализ. - 2013. - Т. 15, № 1. - С. 59-64.
140. Щербак, А.В. Фибринолитическая активность мочи как показатель поражения почек при нарушении обмена мочевой кислоты в крови / А.В. Щербак, И.М. Балкаров, Л.В. Козловская и др. // Тер. арх. – 2001. - № 6. – С. 34-37.
141. Adams, K. Immune system alterations AHF / K. Adams, M. Tien; ed. by A. Mebazaa, M. Gheorghide, F. Zannad, J. Partillo. - Springer, 2008. - P. 134-147.
142. Agarwal, R. Systolic hypertension in hemodialysis patients / R. Agarwal // Semin. Dial. – 2003. – Vol. 16, № 3. – P. 208-213.
143. Ahmed, A. Chronic kidney disease associated with mortality in diastolic versus systolic heart failure / A. Ahmed, M.W. Rich, P.W. Sanders et al. // Am. J. Cardiol. - 2007. - Vol. 99. - P. 393-398.
144. Al – Ahmad, A. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction / A. Al – Ahmad, W. Rand, G. Manjunath et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 38. – P. 955-962.

145. Al Suwaidi, J. GUSTO-IIb, GUSTO-III, PURSUIT, and PARAGON-A Investigators: Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes / J. Al Suwaidi, D.N. Reddan, K. Williams et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 974-980.
146. Albright, R. Proteinuria in congestive heart failure / R. Albright, J. Brensilver, S. Cortell // *Am. J. Nephrol.* – 1983. - № 3. – P. 272-275.
147. Alderman, M.H. Serum uric acid as a cardiovascular risk factor for heart disease / M.H. Alderman // *Curr. Hypertension Reports*. – 2001. - № 3. – P. 184-189.
148. Amann, K. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotaly nephrectomized rats / K. Amann, L.C. Rump, A. Simonaviciene et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 1469-1478.
149. Anand, I. Anemia and its relationships to clinical outcome in heart failure / I. Anand, J. McMurray, J. Whitmore et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 149-154.
150. Anand, I.S. Pathogenesis of anemia in cardiorenal disease / I.S. Anand // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2005. - № 6. – S. 13-21.
151. Anand, I.S. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val – HeFT / I.S. Anand, M.A. Kuskowski, T.S. Rector et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 1121-1127.
152. Anand, I.S. Heart failure and anemia: mechanisms and pathophysiology / I.S. Anand // *Heart Fail. Rev.* – 2008. – Vol. 13. – P. 377-378.
153. Anavekar, N.S. Predictors of cardiovascular events in patients with type 2 diabetic nephropathy and hypertension / N.S. Anavekar, D.J. Gans, T. Berl. et al. // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66. – P. 50-55.
154. Anavekar, N.S. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction / N.S. Anavekar, J.J. McMurray, E.J. Velazquez et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1285-1295.
155. Anker, S.D. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview / S.D. Anker, S. von Haehling // *Heart*. – 2004. – Vol. 90. – P. 464-470.

156. Anker, S.D. Anemia in chronic heart failure / S.D. Anker, S. von Haehling. – Bremen: UNI-MED, 2009. - P.80.
157. Astor, B.C. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994) / B.C. Astor, P. Muntner, A. Levin et al. // Arch. Intern. Med. – 2002. – Vol. 162. – P. 1401-1408.
158. Bakris, G.L. Angiotensin – converting enzyme inhibitor – associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? / G.L. Bakris, M.R. Weir // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160, № 5. – P. 685-693.
159. Bakris, G.L. Beta blockers in the management of chronic kidney disease / G.L. Bakris, P.Hart, E.Ritz // Kidney Int. – 2006. – Vol. 70, № 11. – P. 1905-1913.
160. Barker, D. The early origins of chronic heart failure: impaired placental growth and initiation of insulin resistance in childhood / D. Barker, J. Gelow, K. Thornburg et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 12. – P. 819-825.
161. Beghe, C. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature / C. Beghe, A. Wilson, W.B. Ershler // Am. J. Med. – 2004. - Vol. 116. – P. 3-10.
162. Berl, T. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment / T. Berl, W. Henrich // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. - 2006. - № 1. - P. 8-18.
163. Blankestijn, P.J. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease / P.J. Blankestijn // Nephrol. Dial. Transplant. – 2004. – Vol. 19, № 6. – P. 1354-1357.
164. Bongartz, L.G. The severe cardiorenal syndrome: «Guyton revisited» / L.G. Bongartz, M.J. Cramer, P.A. Doevendans et al. // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 11-17.
165. Borchard, U. Роль симпатической нервной системы в развитии сердечно – сосудистых заболеваний / U. Borchard // Обзоры клинической фармакологии. - 2006. - Vol.1. - P. 2-7.
166. Boure, T. Biochemical and clinical evidence for uremic toxicity / T. Boure, R. Vanholder // Artif. Organs. - 2004. - Vol. 28, № 3. - P. 248-253.

167. Braunstein, J.B. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure / J.B. Braunstein, G.F. Anderson, G. Gerstenblith et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1226-1233.
168. Brown, M.J. Morbidity and mortality in patients randomized to double – blind treatment with long – acting calcium – channel blocker or diuretic in International Nifedipine GITS study: Intervention as a goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) / M.J. Brown, C.R. Palmer, A. Castaigne et al. // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356. – P. 366-372.
169. Burchardt, U. Der diagnostische Wert von Enzymbestimmungen im Harn / U. Burchardt, J.E. Peters, L. Neef et al. // *Z. Med. Lab. Diagn.* – 1977. – Bd. 18, № 3. – S. 190-212.
170. Butler, R. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension / R. Butler, A. Morris, J. Belch et al. // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 35. – P. 746-751.
171. Campbell, R.C. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study / R.C. Campbell, X. Sui, G. Filippatos et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 186-193.
172. Chatterjee, B. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT (1) antagonists / B. Chatterjee, U.E. Nydegger, P. Mohacsi // *Heart Fail.* – 2000. – Vol. 4. – P. 393-398.
173. Chen, H.H. Pathophysiology of volume overload in acute heart failure syndromes / H.H. Chen, R.W. Schrier // *Am. J. Med.* – 2006. – Vol. 119. – P. 6-11.
174. Chen, J. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults / J. Chen, P. Muntner, L.Z. Hamm et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 140. – P. 167-174.
175. Chi – Yuan, Hsu Racial differences in the progression from chronic renal insufficiency to end – stage renal disease in the United State / Hsu Chi – Yuan, F. Lin, E. Vittinghoff, M.G. Shlipac // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 2902-2907.

176. Cleland, J. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Heart Failure Meeting 2010: TRIDENT 1, BENEFICIAL, CUPID, RFA-HF, MUSIC, DUEL, handheld BNP, phrenic nerve stimulation, CHAMPION and CABG with CRT study / J. Cleland, A.P. Coletta, A.L. Clark // *Eur. J. Heart Fail.* – 2010. – Vol. 12. – P. 883-888.
177. Cohen, H.W. Glucose-cholesterol interaction magnifies coronary heart disease risk for hypertensive patients / H.W. Cohen, S.M. Hailpern, M.H. Alderman // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43. – P. 983-987.
178. Cook, J.D. Diagnosis and management of iron-deficiency anemia / J.D. Cook // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* – 2005. – Vol. 18. – P. 319-332.
179. Coresh, J. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000 / J. Coresh, D. Byrd-Holt, B.C. Astor et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 180-188.
180. Corry, D. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system / D. Corry, P. Eslami, K. Yamamoto et al. // *J. Hypertens.* - 2008. - Vol. 26. - P. 269-275.
181. Cromie, N. Anemia in chronic heart failure: what is the frequency in the UK and its underlying causes? / N. Cromie, C. Lee, A.D. Struthers // *Heart.* – 2002. – Vol. 87. – P. 377-378.
182. Cruz, D.N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review / D.N. Cruz, S. Gaiao, A. Maisel et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.* - 2012. - Vol. 50, № 9. - P. 1533-1545.
183. D`Amico, G. Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage / G. D`Amico, C. Bazzi // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* - 2003. - Vol. 12, № 6. - P. 639-643.
184. Damman, K. Both in- and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH) / K. Damman, T. Jaarsma, A.A. Voors et al. // *Eur. J. Heart Fail.* - 2009. – Vol. 11. – P. 847-854.

185. Damman, K. Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure / K. Damman, S. Masson, H.L. Hillege et al. // *Eur. Heart J.* - 2011. - Vol. 32. - P. 2705-2712.
186. De Jong, P.E. Obesity and target organ damage: the kidney / P.E. De Jong, J.C. Verhave, S.J. Pinto – Siestma et al. // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2002. – Vol. 26, Suppl. 4. – P. S21-S24.
187. De Zeeuw, D. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy / D. de Zeeuw, G. Remuzzi, H.H. Parving et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 921-927.
188. Dimopoulos, K. Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease / K. Dimopoulos, G.P. Diller, E. Koltsida et al. // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117, № 18. – P. 2320-2328.
189. Dries, D.L. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction / D.L. Dries, D.V. Exner, M.J Domanski et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35, № 3. – P. 681-689.
190. Emeigh Hart, S.G. Assessment of renal injury in vivo / S.G. Emeigh Hart // *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* - 2005. - Vol. 52, № 1. - P. 30-45.
191. Engel, A.M. Does an obese body mass index affect hospital outcomes after coronary artery bypass graft surgery? / A.M. Engel, S. McDonough, J.M. Smith // *Ann. Thorac. Surg.* - 2009. - Vol. 88, № 6. - P. 1793-1800.
192. Erdmann, E. Results from post – hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high – risk patient groups with chronic heart failure / E. Erdmann, P. Lechat, P. Verkenne et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2001. – Vol. 3, № 4. – P. 469-479.
193. Ezekowitz, J.A. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes insights from a cohort of 12065 patients with new – onset heart failure / J.A. Ezekowitz, F.A. McAlister, P.W. Armstrong // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 223-225.

194. Fang, J.C. Treatment of Advanced Heart Disease / J.C. Fang, M.M. Givertz. – New York: Taylor and Francis, 2006. - P. 229-247.
195. Farquharson, C.A. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure / C.A. Farquharson, R. Butler, A. Hill et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 221-226.
196. Fehr, T. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia / T. Fehr, P. Ammann, D. Garzoni et al. // Kidney Int. – 2004. – Vol. 66. – P. 1206-1211.
197. Felker, G.M. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure / G.M. Felker, K.F. Adams, W.A. Gattis, C.M. O'Connor // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. - Vol. 44. – P. 959-966.
198. Foley, R.N. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHAHES III study / R.N. Foley, C. Wang, A.J. Collins // Mayo Clin. Proc. – 2005. – Vol. 80, № 10. – P. 1270-1277.
199. Fonarow, G.C. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) / G.C. Fonarow, J.T. Heywood, P.A. Heidenreich et al. // Am. Heart J. – 2007. – Vol. 153. – P. 1021-1027.
200. Forman, J. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men / J. Forman, H. Choi, G. Curhan // J. Am. Soc. Nephrol. - 2007. - Vol. 18. - P. 287-292.
201. Franklin S.S. Systolic blood pressure: it's time to take control / S.S. Franklin // Am. J. Hypertens. – 2004. – Vol. 17. – P. 49-54.
202. Fried, Z.F. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta – analysis / Z.F. Fried, T.J. Orchard, B.Z. Kasiske // Kidney Int. – 2001. – Vol. 59. – P. 260-269.
203. Fried, L.F. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals / L.F. Fried, M.G. Shlipac, G. Crump et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41, № 8. – P. 1364-1372.

204. Friedman, A.N. The kidney and homocysteine metabolism / A.N. Friedman, A.G. Boston, J. Selhub et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 2181-2189.
205. Futracul, N. Microalbuminuria - a biomarker of renal microvascular disease / N. Futracul, V. Sridama, P. Futracul // *Ren. Fail.* - 2009. - Vol. 31, № 2. - P. 140-143.
206. Gaber, L. Effects of different antihypertensive treatments on morphologic progression of diabetic nephropathy in uninephrectomized dog / L. Gaber, C. Walton, S. Brown, G. Bakris // *Kidney Int.* – 1994. – Vol. 46, № 1. – P. 161-169.
207. Gaffo, A. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for the causal link? / A. Gaffo, N. Edwards, K. Saag // *Arthritis Res. Ther.* - 2009. - № 11. - P. 240-246.
208. Gelber, R.P. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men / R.P. Gelber, T. Kurth, A.T. Kausz et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 46, № 5. – P. 1398-1407.
209. Geus, H. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges / H. Geus, M. Betjes, J. Bakker // *Clin. Kidney J.* - 2012. - Vol. 5, № 2. - P. 102-108.
210. Gibson, C.M. TIMI Study Group: Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality / C.M. Gibson, D.S. Pinto, S.A. Murphy et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1535-1543.
211. Glynn, L.G. Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease a West of Ireland community – based cohort study / L.G. Glynn, D. Reddan, J. Newell et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22, № 9. – P. 2586-2594.
212. Go, A.S. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A.S. Go, G.M. Chertow, D. Fan et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1296-1305.
213. Go, A.S. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart

- Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study / A.S. Go, J. Yang, L.M. Ackerson et al. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, № 23. – P. 2713-2723.
214. Grassi, G. Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and eastern European countries: results of the BP-CARE study / G. Grassi, R. Cifkova, S. Laurent et al. // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 218-225.
215. Hall, M.E. Obesity, hypertension and chronic kidney disease / M.E. Hall, J.M. do Carmo, A.A. da Silva // *Int. J. Nephrol. and Renovasc. Dis.* - 2014. - Vol. 7. - P. 75-88.
216. Hamaguchi, S. Chronic Kidney Disease as an Independent Risk for Long-Term Adverse Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure in Japan / S. Hamaguchi, M. Tsuchihashi-Makaya, S. Kinugawa et al. // *Circ. J.* – 2009. – Vol. 73, № 8. – P. 1442-1447.
217. Haroun, N.K. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland / N.K. Haroun, B.G. Jaar, S.C. Hoffman et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 2934-2941.
218. Headenreich, P.A. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association / P.A. Headenreich, J.G. Trogon, O.A. Khavjou et al. // *Circ. J.* – 2011. – Vol. 123, № 8. – P. 933-944.
219. Hebert, K. Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure population / K. Hebert, A. Dias, M.C. Delgado et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2010. – Vol. 12. – P. 861-865.
220. Helánová, K. The importance of NGAL and cystatin C biomarkers in cardiovascular diseases / K. Helánová, J. Pařenica, V. Dlouhý et al. // *Vnitr. Lek.* - 2012. - Vol. 58, № 4. - P. 286-290.
221. Hemmelgarn, B.R. A decade after the KDOQI CKD guidelines: a perspective from Canada / B.R. Hemmelgarn, B.J. Manns, M. Tonelli // *Am. J. Kidney Dis.* - 2012. - Vol. 60, № 5. - P. 723-724.
222. Henry, R.M. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study / R.M. Henry, P.J. Kostense, G. Bos et al. // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62. – P. 1402-1407.

223. Herlitz, H. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study / H. Herlitz, K. Harris, T. Risler et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 16, № 11. – P. 2158-2165.
224. Hillege, H.L. Renal function, neurohormonal activation and survival in patients with chronic heart failure / H.L. Hillege, A.R. Girbes, P.J. De Cam et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102, № 2. – P. 203-210.
225. Hillege, H.L. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity / H.L. Hillege, W.M. Janssen, A.A. Bak et al. // *J. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 249. – P. 519-526.
226. Hillege, H.L. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in the general population / H.L. Hillege, V. Fidler, G.F. Diercks et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 1777-1782.
227. Hillege, H.L. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure / H.L. Hillege, D. Nitsch, M.A. Pfeffer et al. // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113, № 5. – P. 671-678.
228. Horwich, T.B. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure / T.B. Horwich, G.C. Fonarow, M.A. Hamilton et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 1780-1786.
229. Hsu, C.Y. Body mass index and risk for end – stage renal disease / C.Y. Hsu, C.E. McCulloch, C. Iribarren et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 36, № 1. – P. 163-174.
230. Hunsicker, L.G. Impact of irbesartan, blood pressure control, and proteinuria on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial / L.G. Hunsicker, R.C. Atkins // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66. – P. 99-101.
231. Hunt, S.A. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis, management of chronic heart failure in the adult: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing

- committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure) / S.A. Hunt, W.T. Abraham, M.H. Chin et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1116-1143.
232. Indraratna, P.L. Hyperuricemia, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome / P.L. Indraratna, K.M. Williams, G.G. Graham, R.O. Day // *J. Rheumatol.* - 2009. - Vol. 36, № 12. - P. 2842-2843.
233. Iseki, K. Significance of the hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects / K. Iseki, S. Oshiro, M. Tozawa et al. // *Hypertens. Res.* - 2001. - Vol. 24. - P. 691-697.
234. Iseki, K. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease / K. Iseki, Y. Ikemiya, C. Iseki, S. Takishita // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63. – P. 1468-1474.
235. Ishani, A. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction / A. Ishani, E. Weinhandl, Z. Zhao et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 391-399.
236. Iversen, P.O. Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure / P.O. Iversen, P.R. Woldbaek, T. Tonnessen et al. // *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. 166-172.
237. Jackson, C.E. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance / C.E. Jackson, S.D. Solomon, H.C. Gerstein et al. // *Lancet.* - 2009. - Vol. 374. - P. 543-550.
238. Jelkmann, W. Molecular biology of erythropoietin / W. Jelkmann // *Int. Med.* – 2004. – Vol. 43. – P. 649-659.
239. Joosten, E. Strategies for the laboratory diagnosis of some common causes of anemia in elderly patients / E. Joosten // *Gerontology.* – 2004. – Vol. 50. – P. 49-56.
240. Jungbauer, C.G. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl- β -D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome / C.G. Jungbauer, C. Birner, B. Jung et al. // *Eur. J. Heart Fail.* - 2011. - Vol. 13. - P. 1104-1110.

241. Kalra, P.R. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men / P.R. Kalra, A.P. Bolger, D.P. Francis et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 91. – P. 888-891.
242. Kambham, N. Obesity – related glomerulopathy: an emerging epidemic / N. Kambham, G.S. Markowitz, A.M. Valeri et al. // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 59. – P. 1498-1509.
243. Kang, D.-H. A role of uric acid in the progression of renal disease / D.-H. Kang, T. Nakagawa, L. Feng et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 2888-2897.
244. Kannel, W.B. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor / W.B. Kannel // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 85. – P. 251-255.
245. Kasama, S. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure / S. Kasama, T. Toyama, T. Hatori et al. // *Heart.* - 2006. - Vol. 92, № 10. - P. 1434-1440.
246. Kazory, A. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? / A. Kazory, E.A. Ross // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53. – P. 639-647.
247. Keane, W.F. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL Study / W.F. Keane, B.M. Brenner, D. de Zeeuw et al. // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63. – P. 1499-1507.
248. Kerkalainen, P. Long – term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance / P. Kerkalainen, H. Sarlund, M. Laakso // *Metabolism.* – 2000. – Vol. 49. – P. 1247-1254.
249. Khan, N.A. Kidney function and mortality among patients with left ventricular systolic dysfunction / N.A. Khan, I. Ma, C.R. Thompson et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2006. - Vol. 17. - P. 244-253.
250. Khosla, U.M. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction / U.M. Khosla, S. Zharikoff, J.L. Finch et al. // *Kidney International.* - 2005. - Vol. 67. - P. 1739-1742.
251. Klausen, K.P. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension,

and diabetes / K.P. Klausen, K. Borch-Johnsen, B. Feldt- Rasmussen et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 32-35.

252. Klausen, K.P. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death / K.P. Klausen, H. Scharling, G. Jensen, J.S. Jensen // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 46, № 1. – P. 33-37.

253. Klein, L. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict post-discharge survival: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME - CHF) / L. Klein, B.M. Massie, J.D. Leimberger et al. // *Circ. Heart Fail.* - 2008. - Vol.1, № 1. - P. 25-33.

254. Komajda, M. The impact of new onset anemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET / M. Komajda, S.D. Anker, A. Charlesworth et al. // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1440-1446.

255. Koomans, H.A. Sympathetic hyperactivity in chronic renal failure: a wake – up call / H.A. Koomans, P.J. Blankestijn, J.A. Joles // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15, № 3. – P. 524-537.

256. Kosiborod, M. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure / M. Kosiborod, G.L. Smith, M.J. Radford et al. // *Am. J. Med.* – 2003. – Vol. 114, № 2. – P. 112-119.

257. Kosugi, T. Effect of the lowering uric acid in renal disease in the type 2 diabetic adult mice / T. Kosugi, T. Nakayama, M. Heinig et al. // *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* - 2009. - Vol. 297, № 2. - P. 481-488.

258. Krishnan, E. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome / E. Krishnan, C. Kwoh, H. Schumacher, L. Kuller // *Hypertension*. - 2007. - Vol. 49. - P. 298-303.

259. Lam, C. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction / C. Lam, E. Dona, E. Kraigher-Krainer et al. // *European Journal of Heart Failure*. - 2011. - Vol. 13, № 1. - P. 18-28.

260. Lee, J.E. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension / J. E. Lee, Y.G. Kim, Y.H. Choi et al. // *Hypertension*. – 2006. - Vol. 47, № 5. – P. 962-967.
261. Leoncini, G. Mild renal dysfunction and subclinical cardiovascular damage in primary hypertension / G. Leoncini, F. Viazzi, D. Parodi D. et al. // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 42, № 1. – P. 14-18.
262. Levey, A.S. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group / A.S. Levey, J.P. Bosch, J.B. Lewis et al. // *Ann. Intern. Med.* - 1999. - Vol. 6. - P. 461-470.
263. Levin, A. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease – getting to the heart of the matter / A. Levin, O. Djurdjev, B. Barrell et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2001. – Vol. 38. – P. 1398-1407.
264. Levin, A. Guidelines for the management of chronic kidney disease. Clinical guidelines of Canadian Society of Nephrology / A. Levin et al. // *Can. Med. Assoc. J.* - 2008. - Vol. 179, № 11. - P. 1154-1162.
265. Levy, D. Long term trends in the incidence of and survival with heart failure / D. Levy, S. Kenchaiah, M.G. Larson et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 1397-1402.
266. Levy, W.C. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure / W.C. Levy, D. Mozaffarian, D.T. Linker et al. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 1424-1433.
267. Li, N.F. Serum uric acid is associated with metabolic risk factors for cardiovascular disease in the Uygur population / N.F. Li, H.M. Wang, J. Yang et al. // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* - 2009. - Vol. 34, № 6. - P. 1032-1039.
268. Liangos, O. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adheres outcomes in acute renal failure / O. Liangos, M.C. Perianayagan, V.S. Vaidya et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2007. - Vol. 18, № 3. - P. 904-912.

269. Lin, G. Renal function and mortality following cardiac resynchronization therapy / G. Lin, B.J. Gersh, E.L. Greene et al. // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32, № 2. – P. 184-190.
270. Liu, W.C. Association of hyperuricemia with renal outcomes, cardiovascular disease, and mortality / W.C. Liu, C.C. Hung, S.C. Chen et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2012. - Vol. 7, № 4. - P. 541-548.
271. Locatelli, F. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues / F. Locatelli, D. Marcelli, F. Conte et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2000. - Vol. 15 (Suppl. 5). - P. 69-80.
272. Lurbe, E. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes / E. Lurbe, J. Redon, A. Kesani et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 797-805.
273. Majunath, G. Level of kidney function as a risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the elderly / G. Majunath, H. Tighionart, F. Corest // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63. – P. 1121-1129.
274. Mancia, G. Systolic blood pressure: an underestimated cardiovascular risk factor / G. Mancia, G. Seravalle, G. Grassi // *J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 20. – P. 21-27.
275. Mancia, G. Relationship of office, home and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population / G. Mancia, R. Facchetti, M. Bombelli et al. // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1072-1077.
276. Mancia, G. SMOOTH investigators. Hypertension prevalence, awareness, control and association with metabolic abnormalities in the San Marino population: the SMOOTH study / G. Mancia, G. Parati, C. Borghi et al. // *J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 24. – P. 837-843.
277. Mancia, G. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis / G. Mancia, M. Bombelli, G. Corrao et al. // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49. – P. 40-47.

278. Mann, J.F. Albuminuria as a predictor of cardiovascular and renal outcomes in people with known atherosclerotic cardiovascular disease / J.F. Mann, Q.L. Yi, H.C. Gerstein // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66. – P. 59-62.
279. Masson, S. Prevalence and prognostic value of elevated urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-Heart Failure trial / S. Masson, R. Latini, V. Milani et al. // *Circ. Heart Fail.* - 2010. - Vol. 3, № 1. - P. 65-72.
280. Mazzali, M. Elevated uric acid increase blood pressure in the rat by a novel crystal- independent mechanism / M. Mazzali, J. Hughes, Y.-H. Kim et al. // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 38. – P. 1101-1106.
281. McClellan, W.M. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study / W.M. McClellan, W.D. Flanders, R.D. Langston // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 1928-1936.
282. McClellan, W.M. Risk factors for progressive chronic kidney disease / W.M. McClellan, W.D. Flanders // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 865-870.
283. McCullough, P.A. Piecing together the evidence on anemia: the link between chronic kidney disease and cardiovascular disease / P.A. McCullough, N.E. Lepor // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2005. – Vol. 6. – P. 4-12.
284. McMurray, J.J. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker et al. // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1804-1813, 1838-1839.
285. Menon, V. Relation skip between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease / V. Menon, X. Wang, T. Green et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 42. – P. 44-52.
286. Mosterd, A. Clinical epidemiology of heart failure / A. Mosterd, A.W. Hoes // *Heart.* – 2007. – Vol. 93. – P. 1137-1146.

287. Moubarak, M. Cardiorenal syndrome in hypertensive rats: microalbuminuria, inflammation and ventricular hypertrophy / M. Moubarak, H. Jabbour, V. Smayra et al. // *Physiol. Res.* - 2011. - www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.
288. Mozaffarian, D. Anemia predicts mortality in severe heart failure. The Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE) / D. Mozaffarian, R. Nye, W. Levy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1933-1939.
289. Muntner, P. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study / P. Muntner, J. Coresh, J.C. Smith et al. // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 58. – P. 293-301.
290. Murray, M.D. Open – label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure / M.D. Murray, M.M. Deer, J.A. Ferguson et al. // *Am. J. Med.* – 2001. – Vol. 111, № 7. – P. 513-520.
291. Naidoo, D.P. The link between microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease in diabetes / D.P. Naidoo // *Cardiovasc. J. South. Afr.* – 2002. – Vol. 13. – P. 190-199.
292. Nanas, J.N. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure / J.N. Nanas, C. Matsouka, D. Karageorgopoulos et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 2485-2489.
293. Nangaku, M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure / M. Nangaku // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 17-25.
294. Nashar, K. Relationship between chronic kidney disease and metabolic syndrome: current perspectives / K. Nashar, B.M. Egan // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* - 2014. - Vol. 7. - P. 421-435.
295. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39, Suppl. 1. – P. S17-S31.

296. Neumann, T. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives / T. Neumann, J. Biermann, R. Erbel et al. // *Dtsch. Arztebl. Int.* - 2009. - Vol. 106, № 16. - P. 269-275.
297. O'Connor, C. Anemia in acute and chronic heart failure / C. O'Connor, W. Stogh, M. Gheorghide et al. // *Managing acute decompensated heart failure.* – Taylor & Francis, 2005. – P. 273-300.
298. O'Seaghdha, C.M. Blood pressure is a major risk factor for renal death: an analysis of 560352 participants from the Asia-Pacific region / C.M. O'Seaghdha, V. Perkovic, T.H. Lam et al. // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54, № 3. – P. 509-515.
299. Owan, T.E. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction / T.E. Owan, D.O. Hodge, R.M. Herges et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 251-259.
300. Palatini, P. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations / P. Palatini, E. Casiglia, P. Pauletto et al. // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 30. – P. 1267-1273.
301. Pilav, A. Cardiovascular risk factors in the Federation of Bosnia and Herzegovina / A. Pilav, A. Nissinen, A. Haukkala et al. // *Eur. J. Public. Health.* – 2007. – Vol. 17. – P. 75-79.
302. Pinto-Siersma, S.J. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subject / S.J. Pinto-Siersma, G. Navis, W.M. Janssen et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41. – P. 733-741.
303. Pocock, S.J. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure / S.J. Pocock, D. Wang, M.A. Pfeffer et al. // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 65-75.
304. Praga, M. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis / M. Praga, E. Hernandez, E. Morales et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2001. - Vol. 16. - P. 1790-1798.
305. Puddu, P. The relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular diseases: Molecular mechanisms and clinical implications / P. Puddu,

- G.M. Puddu, E. Cravero et al. // *Journal of Cardiology*. - 2012. - Vol. 59, № 3. - P. 235-242.
306. Puig, J.G. Serum urate, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors. A population - based study / J.G. Puig, M.A. Martinez, M. Mora et al. // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. - 2008. - Vol. 27, № 6. - P. 620-623.
307. Qaseem, A. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians / A. Qaseem et al. // *Ann. Intern. Med.* - 2013. - Vol. 159, № 12. - P. 835-847.
308. Ravid, M. Long – term renoprotective effects of angiotensin – converting enzyme inhibition in noninsulin – dependent diabetes mellitus. A 7 – year follow – up study / M. Ravid, R. Lang, R. Rachmani et al. // *Arch. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 156, № 3. – P. 286-289.
309. Romundstad, S. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: a 4.4-year follow-up study: The Nord-Trondelag Health Study (HUNT), Norway / S. Romundstad, J. Holmen, K. Kvenild et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 42. – P. 466-473.
310. Ronco, C. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong / C. Ronco, A.A. House, M. Haapio // *Intensive Care Med.* – 2008. – Vol. 34. – P. 957-962.
311. Ronco, C. Cardio-renal syndromes: report from consensus conference of acute dialysis quality initiative / C. Ronco, P. McCullough, C.D. Anker et al. // *Eur. Heart J.* - 2010. - Vol. 31, № 6. - P. 703-711.
312. Ruelope, Z.M. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study / Z.M. Ruelope, A. Salvetti, K. Jamerson et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 12. – P. 218-225.
313. Ruilope, L.M. Hyperuricemia and renal function / L.M. Ruilope, J.Garcia – Puig // *Curr. Hypertension Reports.* – 2001. - № 3. – P. 197-202.

314. Rump, L.C. Роль симпатической нервной системы в развитии хронической почечной недостаточности / L.C. Rump // *Обзоры клинической фармакологии*. – 2006. – Vol.1. – P. 8-15.
315. Ryu, E.S. Uric Acid-induced Phenotypic Transition of Renal Tubular Cells as a Novel Mechanism of Chronic Kidney Disease / E.S. Ryu, M.J. Kim, H.S. Shin et al. // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* - 2013. - Vol. 304. - P. 471-480.
316. Sales, A.L. Anemia as a prognostic factor in a population hospitalized due to decompensated heart failure / A.L. Sales, H. Villacorta, L. Reis, E.T. Mesquita // *Arq. Bras. Cardiol.* - 2005. - Vol. 84, № 3. - P. 237-240.
317. Salmennienmi, U. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome / U. Salmennienmi, E. Ruotsalainen, J. Philajamaki et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 3842-3848.
318. Sandek, A. The emerging role of the gut in chronic heart failure / A. Sandek, M. Rauchhaus, S.D. Anker, S. von Haehling // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – 2008. – Vol. 11. – P. 632-639.
319. Sandhu, A. Managing anemia in patients with chronic heart failure: what do we know? / A. Sandhu, S. Soman, M. Hudson, A. Besarab // *Vasc. Health Risk Manag.* - 2010. - Vol. 6. - P. 237-252.
320. Satirapoj, B. Relationship between serum uric acid levels with chronic kidney disease in a Southeast Asian population / B. Satirapoj, O. Supasyndh, Chaiprasert et al. // *Nephrology (Carlton)*. - 2010. - Vol. 15, № 2. - P. 253-258.
321. Schaeffner, E.S. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men / E.S. Schaeffner, T. Kurth, G.C. Curhan et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 2084-2091.
322. Schaeffner, E.S. Blood pressure measures and risk of chronic kidney disease in men / E.S. Schaeffner, T. Kurth, T.S. Bowman et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23. – P. 1246-1251.

323. Shankar, A. The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension: population-based cohort study / A. Shankar, R. Klein, B. Klein, F. Nieto // *J. Hum. Hypertens.* - 2006. - Vol. 20. - P. 937-945.
324. Shankar, S.S. Obesity and endothelial dysfunction / S.S. Shankar, H.O. Steinberg // *Semin. Vasc. Med.* - 2005. - № 1. - P. 56-64.
325. Shantsila, E. A contemporary view on endothelial dysfunction in heart failure / E. Shantsila, B.J. Wrigley, A.D. Blann et al. // *Eur. J. Heart Fail.* - 2012. - Vol. 14, № 8. - P. 873-881.
326. Schiffrin, E.L. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system / E.L. Schiffrin, M.L. Lipman, J.F. Mann // *Circulation.* - 2007. - Vol. 116. - P. 85-97.
327. Schindler, R. Effect of the hemodialysis membrane on the inflammatory reaction in vivo / R. Schindler, O. Boenish, C. Fisher, U. Frei // *Clin. Nephrol.* - 2000. - Vol. 53. - P. 452.
328. Schmieder, R.E. Low-grade albuminuria and cardiovascular risk: what is the evidence? / R.E. Schmieder, J. Schrader, W. Zidek et al. // *Clin. Res. Cardiol.* - 2007. - Vol. 96, № 5. - P. 247-257.
329. Schrotten, N.F. High cumulative incidence of cancer in patients with cardio-renal-anemia syndrome / N.F. Schrotten, K. van der Putten, F.H. Rutten et al. // *Eur. J. Heart Fail.* - 2010. - Vol. 12, № 8. - P. 855-860.
330. Seddon, M. Oxidative stress and redox signalling in cardiac hypertrophy and heart failure / M. Seddon, Y.H. Looi, A.M. Shah // *Heart.* - 2007. - Vol. 93. - P. 903-907.
331. Segura, J. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive / J. Segura, C. Campo, P. Gil et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2004. - Vol. 15, № 6. - P. 1616-1622.
332. Shan, Y. Prevalence and risk factors associated with chronic kidney disease in adults over 40 years: a population study from Central China / Y. Shan, Q. Zhang, Z. Liu et al. // *Nephrology (Carlton).* - 2010. - Vol. 15, № 3. - P. 354-361.

333. Shankar, S.S. Obesity and endothelial dysfunction / S.S. Shankar, H.O. Steinberg // *Semin. Vasc. Med.* – 2005. – Vol. 5. – P. 56-64.
334. Sharma, R. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial / R. Sharma, D.P. Francis, B. Pitt et al. // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1021-1028.
335. Shiba, N. Chronic heart failure in Japan: Implications of the CHART studies / N. Shiba, H. Shimokawa // *Vascular Health and Risk Management.* - 2008. - Vol. 4, № 1. - P. 103-113.
336. Shlipac, M.G. The clinical challenge of cardiorenal syndrome / M.G. Shlipac, B.M. Massie // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110, № 12. – P. 1514-1517.
337. Sica, D.A. Risk – benefit ratio of angiotensin antagonists versus ACE inhibitors in end – stage renal disease / D.A. Sica, T.W. Gehr, A. Fernandez // *Drug Saf.* – 2000. – Vol. 22, № 5. – P. 350-360.
338. Silverberg, D.S. The Use of Subcutaneous Erythropoietin and Intravenous Iron for the Treatment of the Anemia of Severe, Resistant Congestive Heart Failure Improves Cardiac and Renal Function and Functional Cardiac Class, and Markedly Reduces Hospitalizations / D.S. Silverberg, D. Wexler, M. Blum et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35, № 7. – P. 1737-1744.
339. Silverberg, D.S. The cardio-renal syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations / D.S. Silverberg, D. Wexler, M. Blum, A. Iaina // *Clin. Nephrol.* – 2003. – Vol. 60. – S93-S102.
340. Silverberg, D.S. The interaction between heart failure, renal failure and anemia – the cardio – renal anemia syndrome / D.S. Silverberg, D. Wexler, M. Blum et al. // *Blood Purif.* – 2004. – Vol. 22. – P. 271-284.
341. Silverberg, D.S. The role of anemia in the progression on congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? / D.S. Silverberg, D. Wexler, A. Iaina // *Nephrol.* – 2004. – Vol. 17. – P. 749-761.

342. Smilde, T.D. Prognostic importance of renal function in patients with early heart failure and mild left ventricular dysfunction / T.D. Smilde, H.L. Hillege, A.A. Voors et al. // *Am. J. Cardiol.* - 2004. - Vol. 94, № 2. - P. 240-243.
343. Smith, N.L. Glucose, blood pressure, and lipid control in older people with and without diabetes mellitus: the Cardiovascular Health Study / N.L. Smith, P.J. Savage, S.R. Heckbert et al. // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2002. – Vol. 50. – P. 416-423.
344. Smrzova, J. Inflammation and resistance to erythropoiesis-stimulating agents – what do we know and what needs to be clarified? / J. Smrzova, J. Balla, P. Barany // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005. – Vol. 20. – P. 2-7.
345. Soltani, Z. Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: is it time for reappraisal? / Z. Soltani, K. Rasheed, D.R. Kapusta et al. // *Curr. Hypertens. Rep.* - 2013. - Vol. 15. - P. 175-181.
346. Sorensen, C.R. The prognostic importance of creatinine clearance after acute myocardial infarction / C.R. Sorensen, C. Brendorp Brask-Madsen // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 948-952.
347. Stam, F. Endothelial dysfunction contributes to renal function – associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study / F. Stam, C. van Guldener, A. Becker et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol.17, № 2. – P. 537-545.
348. Stendel, B. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease / B. Stendel, M.E. Tarver – Carr, N.R. Powe et al. // *Epidemiology.* – 2003. – Vol. 14. – P. 479-487.
349. Stuveling, E.M. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? / E.M. Stuveling, S.J. Bakker, H.X. Hillege et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005. – Vol. 20. – P. 497-508.
350. Szachniewicz, J. Anemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure / J. Szachniewicz, J. Petruk-Kowalczyk, J. Majda et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 90. – P. 303-308.

351. Szymanski, M.K. Increased cardiovascular risk in rats with primary renal dysfunction; mediating role for vascular endothelial function / M.K. Szymanski, J.H. Buikema, van Veldhuisen D.J. et al. // *Basic Res. Cardiol.* - 2012. - Vol. 107, № 1. - P. 1-15.
352. Tanaka, H. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan / H. Tanaka, Y. Shiohira, Y. Uezu et al. // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69, № 2. – P. 369-374.
353. Tang, Y.D. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options / Y.D. Tang, S.D. Katz // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 2454-2461.
354. Taylor, C.J. Ten-year prognosis of heart failure in the community: follow-up data from the Echocardiographic Heart of England Screening (ECHOES) study / C.J. Taylor, A.K. Roalfe, R. Iles, F.D. Hobbs // *Eur. J. Heart Fail.* - 2012. - Vol. 14, № 2. - P. 176-184.
355. Terrovitis, J. Prevalence and prognostic significance of anemia in patients with congestive heart failure treated with standard versus high doses of enalapril / J. Terrovitis, M. Anastasiou-Nana, G. Alexopoulos et al. // *J. Heart Lung Transplant.* – 2006. – Vol. 25. – P. 333-338.
356. Thomas, S. Anemia in diabetes / S. Thomas, M. Rampersad // *Acta Diabetol.* – 2004. – Vol. 41. – S13-S17.
357. Torti, F.M. Regulation of ferritin genes and protein / F.M. Torti, S.V. Torti // *Blood.* – 2002. – Vol. 99. – P. 3505-3516.
358. Tozawa, M. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women / M. Tozawa, K. Iseki, C. Iseki et al. // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1341-1345.
359. Tsagalis, G. Long-term prognosis of combined chronic heart failure and chronic renal dysfunction after acute stroke / G. Tsagalis, N. Bakirtzi, K. Spengos et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2010. – Vol. 12. – P. 849-854.

360. Uchida, T. Anti-aldosteronergic effect of torasemide / T. Uchida, K. Yananaga, M. Nishikawa et al. // *Eur. J. Pharmacol.* - 1991. - Vol. 205, № 2. - P. 145-150.
361. Uchida, T. Diuretic and vasodilating actions of torasemide / T. Uchida, K. Yananaga, H. Kido et al. // *Cardiology.* - 1994. - Vol. 84 (Suppl. 2). - P. 14-17.
362. Valeur, N. Anemia is an independent predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction following acute myocardial infarction / N. Valeur, O.W. Nielsen, J.J. McMurray et al. // *Eur. J. Heart Fail.* - 2006. – Vol. 8. – P. 577-584.
363. Vallon, V. Adenosine and kidney function: potential implications in patients with heart failure / V. Vallon, C. Miracle, S. Thomson // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10. – P. 176-187.
364. Van Biesen, W. The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years / W. Van Biesen, D. De Bacquer, F. Verbeke et al // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, № 4. – P. 478-483.
365. Van de Wal, R.M. High prevalence of microalbuminuria in chronic heart failure patients / R.M. Van de Wal, F.W. Asselbergs, H.N. Plakker et al. // *J. Card. Fail.* - 2005. - Vol. 11, № 8. - P. 602-606.
366. Van der Putten, K. Mechanisms of disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure / K. van der Putten, B. Braam, K.E. Jie, C.A. Gaillard // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2008. – Vol. 4. – P. 48-57.
367. Van Deursen, V.M. Co-morbidities in patient with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey / V.M. Van Deursen, R. Urso, C. Laroche et al. // *Eur. J. Heart Fail.* - 2014. - № 16. - P. 103-111.
368. Van Timmeren, M.M. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease / M.M. van Timmeren, M.C. van den Heuvel, V. Bailly et al. // *J. Pathol.* - 2007. - Vol. 212, № 2. - P. 209-217.
369. Vander Meer, P. Levels of hematopoiesis inhibitor N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline partially explain the occurrence of anemia in heart failure / P. Vander Meer, E. Lipsic, B.D. Westenbrink et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 1743-1747.

370. Vanholder, R. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality / R. Vanholder, Z. Massy, A. Argiles et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005. – Vol. 20, № 6. – P. 1048-1056.
371. Verani, R.R. The role of lipids in nephrosclerosis and glomerulosclerosis / R.R. Verani, E.F. Grone // *Atherosclerosis.* - 2009. - Vol. 10. - P. 1-13.
372. Verhave, J.C. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population / J.C. Verhave, R.T. Ganesvoort, H.L. Hillege et al. // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66. – P. 18-21.
373. Verhave, J.C. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population / J.C. Verhave, H.Z. Hillege, G.M. Burgerhof et al. // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67. – P. 1967-1973.
374. Wachtell, K. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE study / K. Wachtell, H. Ibsen, M.H. Olsen et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139. – P. 901-906.
375. Wang, Y. Effects of uric acid on endothelial dysfunction in early chronic kidney disease and its mechanisms / Y. Wang, X. Bao // *Eur. J. Med. Res.* - 2013. - Vol. 18, № 1. - P. 26.
376. Warning, S. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury / S. Warning, A. Moonie // *Clinical. Toxicology.* - 2011. - Vol. 49, № 8. - P. 720-728.
377. Weiner, D.E. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease / D.E. Weiner, H. Tighiouart, P.T. Vlagopoulos et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 1803-1810.
378. Weir, M.R. Microalbuminuria in type 2 diabetes: An important, overlooked cardiovascular risk factor / M.R. Weir // *J. Clin. Hypertens.* – 2004. – Vol. 6. – P. 134-143.
379. Westenbrink, B.D. Anemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well /

- B.D. Westenbrink, F.W. Visser, A.A. Voors et al. // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 166-171.
380. Westhuyzen, J. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit / J. Westhuyzen, Z.H. Endre, G. Reece et al. // *Nephrol. Dial. Transplan.* - 2003. - Vol. 18, № 3. - P. 543-551.
381. William, G. Anemia in Heart Failure. Time to Rethink Its Etiology and Treatment ? / G. William // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 2490-2492.
382. Witte, K.K. Are hematologic impact in the diagnosis of functional iron deficiency / K.K. Witte, R. Desilva, S. Chattopadhyay et al. // *Clin. Chem.* – 2002. - Vol. 48. – P. 1072-1076.
383. Wu, L.L. Transforming growth factor beta 1 and renal injury following subtotal nephrectomy in the rat: role of the renin – angiotensin system / L.L. Wu, A. Cox, C.J. Roe et al. // *Kidney Int.* – 1997. – Vol. 51, № 5. – P. 1553-1567.
384. Yamato, M. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure / M. Yamato, T. Sasaki, K. Honda et al. // *Circ. J.* - 2003. - Vol. 67, № 5. - P. 384-390.
385. Young, J.H. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the systolic hypertension in the elderly program (SHEP) / J.H. Young, M.J. Klag, P. Muntner et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 2776-2782.
386. Yuyun, M.F. Microalbuminuria independently predicts all-cause and cardiovascular mortality in a British population: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study / M.F. Yuyun, K.T. Khaw, R. Luben et al. // *Int. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 33. – P. 189-198.
387. Zannad, F. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms / F. Zannad, J.J. McMurray, H. Krum et al. // *N. Engl. J. Med.* - 2011. - Vol. 364. - P. 11-21.
388. Zoccali, C. Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention / C. Zoccali // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol. 17, Suppl.11. – P. 50-54.

389. Zoccali, C. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension / C. Zoccali, R. Maio, F. Mallamaci et al. // J. Am. Soc. Nephrol. - 2006. - Vol. 17. - P. 1466-1471.