

## Оценка показателей дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью

Камилова У. К.<sup>1,2</sup>, Аликулов И. Т.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации; <sup>2</sup>Ташкентская медицинская академия. Ташкент, Узбекистан

**Цель.** Изучить показатели дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

**Материал и методы.** Обследованы 96 больных с постинфарктным кардиосклерозом, осложненным ХСН в возрасте 40–60 лет. Больные были разделены на две группы по функциональному классу (ФК) ХСН согласно Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA). Всем пациентам определяли уровень креатинина, по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) вычисляли скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Определение ферментов в моче — аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы (ЩФ), холинэстеразы проводили спектрофотометрическим методом.

**Результаты.** У 33,3% больных со II ФК ХСН и у 66,7% больных с III ФК ХСН отмечена СКФ <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Изучение показателей ферментурии у больных с ХСН в зависимости от функционального состояния почек выявило, что у больных СКФ <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, среди которых больные с III ФК ХСН составляли 66,7%, отмеча-

лось достоверно высокие показатели ферментурии. При этом уровень АЛТ был на 39% (p<0,01) и ЩФ на 35% (p<0,001) выше по сравнению с показателями больных без нарушения функции почек.

**Заключение.** У больных ХСН по мере прогрессирования заболевания отмечается субклиническое нарушение функции почек, характеризующееся в снижении СКФ, повышении уровня остаточного азота и ферментурии. Определение уровня ферментов в моче у больных с ХСН можно рассматривать как диагностический подход для ранней диагностики дисфункции почек.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, дисфункция почек, креатинин, скорость клубочковой фильтрации, ферментурия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (2): 51–54

Поступила 20/02–2014

Принята к публикации 27/02–2014

### Kidney dysfunction evaluation in chronic heart failure patients

Kamilova U. K., Alikulov I. T.

Republican Specialized Centre of Cardiology; Tashkent Medicine Academy. Tashkent, Uzbek Republic

**Aim.** To study the signs of kidney dysfunction in chronic heart failure (CHF).

**Material and methods.** We included 96 patients with postinfarction atherosclerosis and CHF with the age of 40–60 years. Patients were divided into two groups by functional class (FC) of CHF according to NYHA. In all patients the levels of serum creatinine and MDRD glomerular filtration rate (GFR), urine alanine transferase, aspartat transferase, alkaline phosphatase and cholinesterase by spectrophotometric method were measured.

**Results.** In 33,3% of patients with II FC NYHA and in 66,67% with III FC NYHA we found GFR less than 60 ml/min/1,73 sq.m. Investigation of fermenturia levels in those according to renal functioning showed more prevalent increase of urine enzymes in lower GFR, in whom the patients

with III FC NYHA consisted 66,67%. The level of ALT was 39% (p<0,01) higher and AP 35% (p<0,001) higher comparing to subjects without renal dysfunction.

**Conclusion.** In patients with chronic heart failure as the diseases progresses there is kidney dysfunction developing with the decrease of GFR, increase of residual nitrogen and enzymes in urine. Enzyme levels testing in urine of CHF patients can be a part of diagnostic approach to kidney dysfunction diagnostic at earlier stages.

**Key words:** chronic heart failure, kidney dysfunction, creatinine, glomerular filtration rate, fermenturia

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (2): 51–54

6мх — 6-минутная ходьба, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, Кр — креатинин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХЭ — холинэстераза, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ЩФ — щелочная фосфатаза.

### Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных патологий сердечно-сосудистой системы, а также одной

из наиболее частых причин госпитализаций. По данным Фремингемского исследования, частота ХСН удваивается каждое десятилетие. ХСН резко ухудшает качество жизни больных и в 4 раза повышает риск смерти; уровень смертности больных в течение года

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +99890 979 8940

e-mail: uimida\_kamilova@mail.ru

[Камилова У. К. — <sup>1</sup>заместитель директора по науке, <sup>2</sup>профессор кафедры внутренних болезней по подготовке ВОП; Аликулов И. Т. — <sup>2</sup>докторант].

составляет 15–50%. Риск внезапной смерти у пациентов с ХСН в 5 раз превышает показатель у лиц без ХСН [1, 2]. В настоящее время широко обсуждается проблема кардиоренального синдрома у больных с ХСН [3, 4]. Доказано взаимное негативное влияние дисфункции почек и сердца, выражающееся в прогрессировании почечной дисфункции при нарастании ХСН и ухудшении функции сердца при прогрессировании почечной недостаточности [5, 6].

Результаты исследований ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), SHARP (Subcutaneous Heparin and Angioplasty Restenosis), ROADMAP (Randomised Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria), CARRESS-HF (Cardiorenal Rescue Study in acute decompensated Heart Failure) и некоторых других позволили признать хроническую болезнь почек независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и ишемической болезни сердца по риску осложнений и легли в основу современных международных рекомендаций [7–9]. Ряд исследований доказали, что даже самые ранние субклинические нарушения функции почек являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти, а также повторных осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Показано, что при ХСН уровень креатинина (Кр) аналогично фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) является независимым предиктором неблагоприятного прогноза. Установлено, что у больных с ХСН наличие почечной дисфункции является предиктором неблагоприятного клинического прогноза, даже более значимым, чем тяжесть СН и фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [10]. Распространенность нарушения функции почек при ХСН по данным различных исследований колеблется от 25% до 60%. Аналогично ФВ ЛЖ при ХСН снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровень Кр рассматриваются в качестве независимых признаков неблагоприятного прогноза. При СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> риск смертности увеличивается в 2,1 раза, при сниженной систолической функции ЛЖ риск смерти пациентов при наличии почечной недостаточности возрастает в 3,8 раза, при неизменной систолической функции — в 2,9 раза. В многочисленных эпидемиологических, проспективных, ретроспективных, клинических исследованиях была установлена тесная ассоциация между тяжестью почечной дисфункции, оцениваемой по величине редукции СКФ/концентрации Кр плазмы крови, и риском общей смерти, а также возникновением различных сердечно-сосудистых событий [11–13].

Целью настоящего исследования явилось изучение показателей дисфункции почек у больных с ХСН.

## Материал и методы

Обследованы 96 больных с постинфарктным кардиосклерозом, осложненной ХСН в возрасте 40–60 лет. Больные были разделены на две группы по функциональному классу (ФК) ХСН согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) по данным проведения теста 6-минутной ходьбы (бмх) и шкале оценки клинического состояния больных (ШОКС). I группу составил 51 больной со II ФК ХСН и во II группу вошли 44 больных с III ФК ХСН. Группу контроля (ГК) составили 20 здоровых добровольцев. В исследовании не участвовали больные сахарным диабетом (СД). Всем пациентам определяли уровень Кр, по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) вычисляли СКФ. Определение ферментов в моче — аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), холинэстеразы (ХЭ) проводили спектрофотометрическим методом.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере типа IBMPC/AT с использованием пакета электронных таблиц ECEL 6.0. Параметры описывались в виде: среднее арифметическое ± стандартное отклонение (M±SD). Для изучения зависимости между количественными переменными применяли корреляционный анализ с вычислением коэффициента линейной корреляции Пирсона или коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали значимым при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследования показал, что у больных со II ФК ХСН показатель Кр составил  $109,4 \pm 8,9$  ммоль/л, что на 24,85% выше показателя в ГК ( $p < 0,05$ ). У больных с III ФК данный показатель превышал значения в ГК на 40,3%, составляя  $125,4 \pm 6,8$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Исходные параметры СКФ составили  $76,4 \pm 19,12$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у больных со II ФК ХСН и  $66,3 \pm 12,8$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у больных с III ФК ХСН, соответственно. Уровень остаточного азота у больных с II и III ФК был на 59,4% ( $p < 0,05$ ) и 85% ( $p < 0,01$ ) выше по сравнению с показателями ГК, составляя  $30,08 \pm 2,57$  и  $34,87 \pm 2,49$  ммоль/л vs  $18,9 \pm 0,37$  ммоль/л, соответственно.

При этом СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выявлялась у 33,3% больных со II ФК ХСН и у 66,7% больных с III ФК ХСН (таблица 1). Уровень Кр у больных с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> составил  $89,5 \pm 9,2$  ммоль/л, тогда как у больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> —  $123,9 \pm 12,1$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Изучение показателей толерантности к физической нагрузке по результатам теста бмх в зависимости от функционального состояния почек выявило, что у больных с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> данный показатель составил  $344,6 \pm 21,8$  м и у больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> —  $235,0 \pm 8,24$  м. Показатель ШОКС у пациентов с ХСН также характеризовал более тяжелое клиническое течение заболевания у больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> —

Таблица 1

Характеристика больных с ХСН в зависимости от функционального состояния почек (M±SD)

Показатели	Больные с СКФ≥60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (n=41)	Больные с СКФ<60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (n=27)
Возраст (лет)	53,42±6,2	55,3±4,8
ФК ХСН		
II	35 (68,7%)	16 (31,3%)
III	16 (36,4%)	28 (63,6%)
бмх (м)	344,6±21,8	237,5±9,4
ШОКС	5,6±0,51	8,1±0,67 (p<0,001)
ФВ ЛЖ (%)	49,4±1,88	44,6±2,54
Кр (мкмоль/л)	88,8±8,4	124,6±11,3 (p<0,001)
СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	75,3 ± 11,7	54,6±5,3 (p<0,001)

Таблица 2

Показатели ферментурии у больных с ХСН в зависимости от функционального состояния почек (M±SD)

Показатели	ГК	I группа II ФК (n=36)	II группа III ФК (n=32)
АЛТ (ед/л)	2,53±0,02	3,82±0,15*	4,68±0,13**
АСТ (ед/л)	2,69±0,02	3,75±0,11*	4,13±0,12*
ЩФ (ед/л)	0,81±0,01	1,48±0,12*	1,86 ±0,08**
ХЭ (ед/л)	59,63±2,82	82,69 ±3,21*	90,79 ±3,44**

Примечание: \* — достоверность p<0,05 по отношению к ГК, \*\* — достоверность p<0,01 по отношению к ГК.

Таблица 3

Показатели ферментурии у больных с ХСН в зависимости от функционального состояния почек (M±SD)

Показатели	Больные с СКФ≥60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (n=41)	Больные с СКФ<60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (n=27)
АЛТ (ед/л)	3,32±0,23	4,62±0,15*
АСТ (ед/л)	3,56±0,19	4,25±0,11
ЩФ (ед/л)	1,42±0,09	1,92±0,13**
ХЭ (ед/л)	78,45±4,33	87,54±4,23*

Примечание: \* — достоверность p<0,01 по отношению к ГК, \*\* — достоверность p<0,001 по отношению к ГК.

8,1±0,67 баллов, по сравнению с больными с СКФ≥60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> данный показатель составил 5,6±0,51 баллов.

Анализ ферментурии у больных ХСН показал, что у больных со II ФК ХСН наблюдалось достоверное увеличение уровня ферментов в моче: АЛТ — на 50,9%, АСТ — 39,4%, ЩФ на 82,5%, ХЭ на 38,7% (p<0,05) по сравнению с ГК (таблица 2). У больных с III ФК ХСН показатели ферментурии составили АЛТ — 4,68±0,13 ед/л, АСТ — 4,13±0,12 ед/л, ЩФ — 1,86±0,08 ед/л и ХЭ — 90,79±3,44 ед/л, что на 85,0% (p<0,001), 53,5% (p<0,05), 129,6% (p<0,001) и 52,3% (p<0,001), соответственно, выше по сравнению с показателями здоровых лиц. Результаты исследования показывают, что у больных с ХСН как со II, так и с III ФК отмечается достоверное увеличение показателей ферментурии.

У больных с III ФК увеличение показателей АЛТ и АСТ составляли 1,8 и 1,5 раз, соответственно, выше показателей ГК, что указывает на глубокие повреждения в цитоплазматических мембранах тубулярного эпителия. Прирост показателя ЩФ у больных с III ФК ХСН по сравнению со II ФК составил 25,7%.

Изучение показателей ферментурии у больных с ХСН в зависимости от функционального состояния почек, что у больных с СКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, среди которых больные с III ФК ХСН составляли 66,7%, отмечались достоверно высокие показатели ферментурии. При этом уровень АЛТ был на 39% (p<0,01) и ЩФ на 35% (p<0,001) выше по сравнению с показателями больных без нарушения функции почек (таблица 3).

Результаты исследования показали, что у больных с ХСН по мере прогрессирования заболевания

отмечается субклиническое нарушение функции почек, характеризующиеся в снижении СКФ, повышении уровня остаточного азота [14] и ферментурии. Известно, что исследуемые трансаминазы — АЛТ и АСТ локализованы преимущественно в цитозоле эпителиальных клетках проксимального отдела канальцевого аппарата нефрона, и они не фильтруются через базальную мембрану клубочков нефронов. Заметный прирост АЛТ и АСТ у больных ХСН свидетельствует о глубоких повреждениях цитоплазматических мембран тубулярного эпителия с выходом в просвет канальцев компонентов цитозоля. Для изучения состояния гломерулярного фильтра можно определять активность в моче фермента — ХЭ. У больных с ХСН и дисфункцией почек наблюдался выраженный прирост этого показателя. Это подтверждается и увеличением уровня ЩФ, особенно у больных с выраженной дисфункцией почек, т.к. фермент ЩФ связан с щеточной каемкой и цитоплазматической мембраной тубулярного эпителия почечных канальцев [15]. В связи с вышеизложенным, определение активности ЩФ в моче может использоваться для оценки степени повреждения поверхностных структур цитомембран. Определение уровня фер-

ментов в моче у больных ХСН можно рассматривать как диагностический подход для ранней диагностики дисфункции почек.

Анализ полученных данных показал прямую корреляционную зависимость между повышением уровня ферментов в моче и Кр в крови средней степени ( $r=0,49$ ), и имеется отрицательная сильная корреляция ( $r=-0,71$ ) между СКФ и уровнем ферментов в моче.

### Заключение

Таким образом, у больных со II–III ФК ХСН наряду увеличением уровня Кр, снижением СКФ наблюдаются нарушения со стороны тубулоэпителиальной системы почек, характеризующиеся ферментурией. У больных ХСН ферментурия усиливается по мере прогрессирования заболевания и дисфункции почек. Ферментурия у больных ХСН свидетельствует о наличии нарушений со стороны тубулоэпителиальной системы почек на начальных стадиях дисфункции почек, что дает возможность рассматривать определения ферментурии при ХСН в качестве раннего маркера оценки функционального состояния почек.

### Литература

- Engelfriet PM, Hoogveen RT, Boshuizen HC, et al. To die with or from heart failure: a difference that counts: is heart failure underrepresented in national mortality statistics? *Eur J Heart Fail* 2011; (13): 37–38.
- Miyagishima K, Hiramitsu S, Kimura H, et al. Long term prognosis of chronic heart failure: reduced vs preserved left ventricular ejection fraction. *Circulation* 2009; 73 (1): 92–9.
- Arutunov GP. Pathophysiological processes in kidneys of patients with CHF. *J Heart Fail* 2008; 9 (5): 234–49. Russian (Арутюнов Г.П. Патофизиологические процессы в почках у больных ХСН. Сердечная недостаточность 2008; 9 (5): 234–49).
- Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation* 2010; 21: 2592.
- Berl T, Henrich W. Kidney-Heart interactions: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 8–18.
- Eilers H, Liu KD, Gruber A, Niemann CU. Chronic kidney disease: implications for the perioperative period. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76 (9): 725–36.
- Bakris GL, Serradell PA, Weir MR, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1173–81.
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl.)* 2013; 3: 1–150.
- Whaley-Connell AT, Vassalotti JA, Collins AJ, et al. National Kidney Foundation's Kidney Early Evaluation Program (KEEP) Annual Data Report 2011: Executive Summary. *Am J Kidney Dis* 2012; 59 (3) (Suppl 2): S1–4.
- Pokhrel N, Maharjan N, Dhakal B, et al. Cardiorenal syndrome: A literature review. *Exp Clin Cardiol* 2008; 13 (4): 165–70.
- Renal function and prediction of cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008; 7 (6). Appendix 3. Russian (Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Рекомендации ВНОК и НОНР. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6). Приложение 3).
- Plischke M, Neuhold S, Kohl M, et al. Renal function in heart failure: a disparity between estimating function and predicting mortality risk. *Eur J Heart Fail* 2013; 15 (7): 763–70.
- Ronco C, Chionh CY, Haapio M, et al. The cardiorenal syndrome. *Blood Purif* 2009; 27 (1): 114–26.
- Mavlyanov IR, Akbarova GP, Khabilova NL. The renal tubular epithelial system in patients with rheumatoid arthritis in relation to its duration. *Profilac Medicine* 2009; 3: 14–9. Russian (Мавлянов И.Р., Акбаров Г.П., Хабилова Н.Л. Состояние тубулоэпителиальной системы почек у больных ревматоидным артритом в зависимости от длительности заболевания. Профилактическая медицина 2009; 3: 14–9).
- Soni S, Fahuan Y, Ronco C, et al. Cardiorenal syndrome: biomarkers linking kidney damage with heart failure. *Biomarkers Med* 2009; 3 (5): 549–60.