

ЭТАПНОСТЬ РАЗВИТИЯ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК И АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Киришина Н. С.¹, Пименов Л. Т.^{2*}

¹Республиканский клинико-диагностический центр; ²Ижевская государственная медицинская академия, кафедра врача общей практики и внутренних болезней с курсом клинической иммунологии, Ижевск

Резюме

Цель работы — оценка клинико-функционального состояния почек, распространенности и тяжести анемии среди больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) различных функциональных классов (ФК). Обследовано 115 больных (76 женщин и 39 мужчин, средний возраст — $60,4 \pm 1,2$ лет) с ХСН I–IV ФК по NYHA. Проведен анализ фильтрационной функции почек по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы Кокрофта-Голта и клиренса креатинина по методу Реберга-Тареева. Проанализирован суточный ритм СКФ. Функция канальцевого аппарата оценивалась по активности N-ацетил-β-D-гексозаминидазы (НАГ) в утренней порции мочи. Определяли наличие и степень выраженности микроальбуминурии (МАУ). Анемию устанавливали по общепринятым критериям.

Дисфункция почек при ХСН зависела от ФК больных и проявлялась нарушениями суточного ритма СКФ, снижением СКФ, нарастанием МАУ, нарушением функции канальцевого аппарата. Ранним маркером почечной дисфункции является НАГ в моче на фоне недостаточного снижения СКФ. Наиболее значимые изменения, в т.ч. суточного профиля СКФ, имеют место у больных с высоким ФК, где достоверно снижены концентрация в крови гемоглобина и показатели гематокрита. Связь между концентрацией гемоглобина и показателями функционального состояния почек не выявлена.

НАГ — маркер раннего поражения канальцевого аппарата почек — выявляется уже у больных с I–II ФК, канальцевая дисфункция при ХСН предшествует клубочковому повреждению почек. Наличие анемии у больных ассоциируется с тяжестью ФК ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, почки, анемия, микроальбуминурия, N-ацетил-β-D-гексозаминидаза.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сопровождается и является исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний, оставаясь одной из главных причин высокого уровня инвалидизации и летальности больных [6]. Нарастающая сердечная недостаточность с течением времени превышает по опасности для жизни больного то заболевание, которое вызвало сердечную недостаточность [9]. На прогноз и исход ХСН большое влияние оказывает функция почек [6]. Почечная недостаточность рассматривается как предиктор выживаемости у больных с дисфункцией левого желудочка. В настоящее время диагностика дисфункции почек у больных ХСН основывается на определениях концентрации креатинина сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и/или наличии микроальбуминурии (МАУ) или макроальбуминурии [4,5].

Вместе с тем, остаются недостаточно изученными вопрос о канальцевой функции и суточный профиль функции почек (суточный ритм фильтрации) у больных ХСН. Внимание исследователей продолжает привлекать и анемия, ассоциированная с ХСН. Сказанное и явилось целью настоящей работы.

Материал и методы

Обследовано 115 больных, страдающих ХСН, из них 76 женщин и 39 мужчин, средний возраст

составил $60,4 \pm 1,2$ лет. Распределение больных по этиологии ХСН: ишемическая болезнь сердца (ИБС) + гипертоническая болезнь (ГБ) — 54 больных (47 %), ИБС — 16 больных (14%), ГБ — 35 больных (30 %), ревматические пороки сердца вне активности ревматизма — 10 больных (9%). Пациенты с заболеваниями почек и/или эндокринной патологией в исследование не включались. Все обследуемые были разделены на группы в зависимости от ФК ХСН по классификации NYHA (1994). Первую группу составили больные с I ФК ХСН — 48 человек, 45 больных имели II ФК (2 группа), 22 больных — III–IV ФК (3 группа). Группу контроля составили 17 практически здоровых лиц (средний возраст — $60,1 \pm 1,3$ лет). Все исследования проводились с информированного письменного согласия больных.

Фильтрационную функцию почек оценивали по СКФ с использованием формулы Кокрофта-Голта [6] и клиренса креатинина по методу Реберга-Тареева. Определяли суточный ритм фильтрации, вычисляя СКФ по последнему методу 8 раз в течение суток за каждые 3 часа, при анализе учитывали средние значения клиренса креатинина в дневные и ночные часы. У всех больных определяли наличие МАУ. Определяли активность N — ацетил — β — D — гексозаминидазы (НАГ) в утренней порции мочи — как показатель функциональной активности канальцев

[3]. Производили учет суточного диуреза (вычислялись 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 Зимницкого. Наличие анемии устанавливали по общепринятым критериям, используя следующие показатели: количество эритроцитов, концентрацию гемоглобина, значения гематокрита (Ht), эритроцитарных индексов (MCV, MCH, MCHC). Оценивали показатели обмена железа — сывороточное железо (СЖ), общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС), коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ).

Статистическую обработку вели с использованием компьютерной программы "Statistica for Windows 6.0". Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

Уровень сывороточного креатинина у пациентов с ХСН I ФК составил 85.5 ± 4.2 мкмоль/л, при II ФК — 89.9 ± 3.2 мкмоль/л, III-IV ФК — 107.2 ± 8.4 мкмоль/л, в группе контроля — 80.2 ± 1.2 мкмоль/л, при этом выявлены достоверные различия между показателями группы контроля и больных с III-IV ФК. При определении СКФ были выявлены различия между данными в группе контроля и больных с ХСН II ФК ($p < 0,01$) и III-IV ФК ($p < 0,001$). СКФ достоверно снижалась по мере нарастания ФК ХСН (рис.1). У 38% больных с I ФК СКФ превышала 90 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ (т. е. нормальный уровень), при II ФК — у 25% больных и нормальные значения СКФ отсутствовали у больных III-IV ФК ХСН. Умеренное снижение СКФ ($60-89,9$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$) наблюдалось у 38% пациентов с I ФК, со II ФК — у 39%, с III-IV ФК — у 58% больных. Выраженное снижение СКФ ($30-59,9$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$) при I ФК установлено в 19% случаев, в 33% — при II ФК и в 33% — при III-IV ФК. У 4% обследованных с I ФК, у 3% — со II ФК и у 8% — с III-IV ФК СКФ оказалась менее 30 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$. У больных с I ФК средняя КФ в дневные часы оказалась сниженной у 51%, со II ФК — у 61% больных, у 76% больных с III-IV ФК. Все вычисленные средние дневной КФ достоверно отличаются от средних контрольной группы (табл.1). Средняя СКФ в ночные

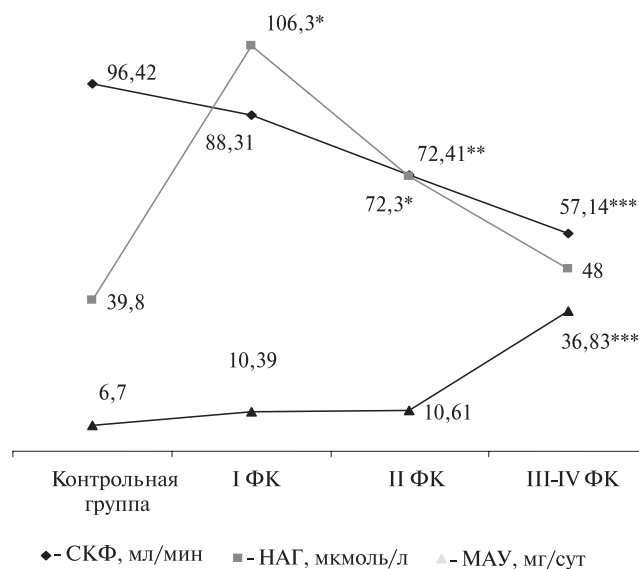


Рис. 1. Динамика показателей функционального состояния почек у больных с ХСН

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

часы, оставаясь на уровне нормальных и субнормальных величин у больных с I ФК, существенно уменьшается при III-IV ФК. При анализе суточного профиля фильтрации выявлено следующее. СКФ в ночные часы была достоверно выше СКФ в дневное время и определялась в 72% при I ФК, в 73% — при II ФК, в 66% — при III-IV ФК, т. е. у больных с низкими классами ХСН преобладание СКФ в ночные часы регистрируется чаще и значительнее: у больных с I ФК средняя разница между СКФ в ночные и дневные часы составляет 21,3% ($p < 0,01$), у больных с III-IV ФК — 16,0% ($p < 0,05$).

Из рис.1 видно, что МАУ имеет место в группе больных с III-IV ФК ХСН, при этом различие с показателем группы контроля оказалось достоверным ($p < 0,001$).

Исследования НАГ в моче показали его максимальную активность у пациентов с I ФК ХСН, а по мере усугубления тяжести ФК активность фермента снижалась. Так, повышение уровня НАГ в моче установлено у 71% пациентов с I ФК, у 67% пациентов со II ФК и у 60% пациентов с III-IV ФК. Показатели НАГ у пациентов с I ФК ($p < 0,05$) и II ФК ($p < 0,05$) ХСН достоверно превышали таковой в контрольной группе (рис.1).

Таблица 1

Средние показатели фильтрационной функции почек у больных с ХСН

Группы обследованных	Клубочковая фильтрация (мл/мин)		
	В дневные часы	В ночные часы	В течение суток
Контрольная группа (n=17)	86.4 ± 6.27	83.3 ± 4.86	84.1 ± 5.37
ХСН I ФК, n=48	$66.4 \pm 3.05^{**}$	80.5 ± 3.6	73.5 ± 2.73
ХСН II ФК, n=45	$60.6 \pm 2.24^{***}$	79.0 ± 3.69	$69.9 \pm 2.41^{*}$
ХСН III-IV ФК, n=22	$56.2 \pm 2.81^{***}$	$65.2 \pm 3.35^{**}$	$60.7 \pm 2.62^{***}$

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Таблица 2

Средние показатели диуреза и диапазона колебаний относительной плотности мочи по данным пробы Зимницкого

Группы обследованных	Суточный диурез (в мл)	Средняя скорость минутного диуреза		Диапазон колебаний относительной плотности мочи
		В дневные часы	В ночные часы	
Контрольная группа, n=17	1291,8±86,8	0,93±0,07	0,83±0,06	13,4±1,88
ХСН I ФК, n=48	1046,8±46,1*	0,64±0,03***	0,82±0,04	14,3±0,71
ХСН II ФК, n=45	972,0±37,0**	0,58±0,03***	0,8±0,04	12,5±0,67
ХСН III-IV ФК, n=22	826,2±35,0***	0,54±0,03***	0,62±0,04**	11,2±0,74

Примечание: * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$.

Суточный ритм диуреза, при сравнении средних значений ДД/НД, оказался значительно более нарушенным у больных I и II ФК (табл.2). Так, ДД/НД у больных этой группы составил $0,89 \pm 0,07$ (в контрольной группе – $1,2 \pm 0,08$; $p < 0,05$), у больных II ФК – $0,84 \pm 0,04$ ($p < 0,01$), а у больных III-IV ФК – $0,98 \pm 0,06$ ($p > 0,05$). Диапазон колебаний ОПМ оказался также зависимым от ФК ХСН. Менее 7 он определялся у 7% больных с I ФК, у 19% – со II ФК, и у 23% – с III-IV ФК.

В группе пациентов I ФК концентрация гемоглобина составила $139,6 \pm 2,7$ г/л, II ФК – $136,2 \pm 1,8$ г/л, III-IV ФК – $122,0 \pm 6,4$ г/л, в контрольной группе – $139,4 \pm 4,8$ г/л. Выявлены достоверные различия между показателями в контрольной группе и у больных с III-IV ФК ($p < 0,05$). Число пациентов с уровнем гемоглобина менее 120 г/л увеличивается при прогрессировании ФК ХСН: при I ФК – 0%, при II ФК – в 5% случаев (у 3 человек из 45), в 30% случаев (у 3 человек из 10) при III-IV ФК. При исследовании показателей обмена железа (СЖ, ОЖСС, КНТ) и анализе количества эритроцитов, значений Ht и эритроцитарных индексов достоверных различий между больными с ХСН по группе в целом и группой контроля выявлено не было (табл. 3). Вместе с тем, наблюдалось снижение Ht у больных с III-IV ФК до 0,35, тогда как у пациентов с I и II ФК он составлял 0,40 ($p < 0,05$).

Исследована корреляция между показателями гемоглобина и функционального состояния почек (СКФ, МАУ, НАГ, сывороточный креатинин). Достоверная взаимосвязь не установлена (табл. 4).

Обсуждение

Согласно имеющимся сообщениям, патология канальцев и интерстиция считается поздним проявлением нефропатии при ХСН, вторичным по отношению к поражению клубочков [4]. В последние годы было показано, что поражение канальцев и интерстиция является не только проявлением, но и независимым фактором развития и прогрессирования почечной недостаточности при многих нефропатиях [4]. Известно, что определение активности ферментов в моче может служить важным критерием степени повреждения канальцевого аппарата почек при различных патологических процессах [3]. В зависимости от степени повреждения в моче последовательно выделяются ферменты с различной внутриклеточной локализацией. Так, при незначительной и средней степени повреждения почек в моче повышается активность ферментов, связанных со щеточной каймой (цитоплазматических и лизосомальных). При значительном повреждении почек происходит повышение содержания митохондриальных ферментов в моче, что, как правило, соответствует некрозу клеток [3]. НАГ – лизосомальный фермент, повышенная

Таблица 3

Показатели обмена железа, концентрация гемоглобина, значения гематокрита и эритроцитарных индексов

Показатели	По группе больных с ХСН, в целом	I ФК, n=48	II ФК, n=45	III-IV ФК, n=22	Контрольная группа, n=17
СЖ, мкмоль/л	$20,1 \pm 1,3$	$20,5 \pm 1,0$	$20,2 \pm 0,8$	$19,6 \pm 2,1$	$21,9 \pm 1,4$
ОЖСС, мкмоль/л	$77,5 \pm 2,8$	$74,6 \pm 1,5$	$77,7 \pm 1,9$	$80,3 \pm 4,9$	$79,3 \pm 3,3$
КНТ, %	$25,3 \pm 1,8$	$26,5 \pm 2,0$	$26,0 \pm 1,1$	$23,5 \pm 2,5$	$27,9 \pm 2,0$
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	$4,6 \pm 0,1$	$4,8 \pm 0,1$	$4,7 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,3$
MCV, фл	$83,5 \pm 1,4$	$83,3 \pm 0,9$	$84,1 \pm 0,9$	$83,0 \pm 2,4$	$82,3 \pm 1,1$
MCH, пг	$29,0 \pm 0,7$	$29,4 \pm 0,5$	$28,9 \pm 0,4$	$28,5 \pm 1,2$	$29,3 \pm 0,5$
MCHC, г/л	$345,5 \pm 3,2$	$352,6 \pm 3,3$	$343,4 \pm 1,8$	$343,4 \pm 4,5$	$356,8 \pm 1,7$
Гематокрит, ед.	$0,4 \pm 0,01$	$0,4 \pm 0,01$	$0,4 \pm 0,01$	$0,4 \pm 0,02$	$0,4 \pm 0,02$

Обозначения: СЖ – сывороточное железо; ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки; КНТ – коэффициент насыщения трансферрина железом; MCV – средний объем эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците.

Таблица 4

Анализ связей между показателями гемоглобина и функционального состояния почек

Показатели	I ФК, n=48		II ФК, n=45		III-IV ФК, n=22	
	r	p	r	p	r	p
Гемоглобин и НАГ	0.77	> 0.05	- 0.02	> 0.05	- 0.46	> 0.05
Гемоглобин и МАУ	0.25	> 0.05	- 0.13	> 0.05	- 0.82	> 0.05
Гемоглобин и СКФ	0.42	> 0.05	0.07	> 0.05	0.11	> 0.05
Гемоглобин и сывороточный креатинин	0.26	>0.05	0.50	>0.05	0.14	>0.05

Обозначения: НАГ - N-ацетил-β-D-гексозаминидаза; МАУ – микроальбуминурия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

активность которого характерна для поражения проксимальных канальцев [7]. Установленная максимальная его активность при I ФК ХСН может свидетельствовать о незначительном почечном повреждении, а снижение по мере нарастания ФК ХСН можно рассматривать как нарастающее повреждение канальцевого аппарата почек.

Большинство исследователей связывают наличие МАУ с нарушением функции клубочкового фильтра и повышением внутрисклубочкового давления [4,9]. Повышенная проницаемость клубочкового фильтра может быть обусловлена генерализованной дисфункцией эндотелия сосудов, изменением заряда анионных компонентов базальной мембраны клубочков. В генезе МАУ требует дальнейшего изучения роль проксимальной реабсорбции альбумина, деградации альбумина при прохождении через канальцы. Однозначного ответа на вопрос, с поражением какого отдела почек связана МАУ, в настоящее время нет [4]. Анализ полученных данных показал, что у больных с ХСН на фоне отсутствия белка в разовой утренней порции мочи, определяемого обычными методами, имеет место повреждение клубочкового аппарата почек, о чем и свидетельствует выявленная МАУ. Степень МАУ коррелирует с усугублением ФК ХСН.

Учитывая достоверное повышение активности НАГ, в сравнении с контрольной группой, уже при I ФК ХСН, а выявление МАУ только у больных с III-IV ФК можно полагать, что у больных с ХСН канальцевое поражение предшествует повреждению клубочков.

Степень снижения СКФ соответствовала нарастанию ФК ХСН: при I-II ФК – незначительно, при III-IV ФК – достоверно. В других исследованиях также показано, что клубочковая фильтрация при ХСН длительное время поддерживается на достаточно высоком уровне, заметно снижаясь лишь у больных с тяжелой декомпенсацией ХСН [4]. Нами установлено, что при ХСН меняется и суточный ритм фильтрационной функции почек. Достоверное (по отношению к контрольной группе) снижение СКФ в дневные часы наблюдалось во всех обследованных группах. Достоверное снижение СКФ в ночные часы (по отношению к контрольной группе) определяется

только у больных с III-IV ФК. Кроме того, у больных с I и II ФК разница между средними показателями СКФ в дневные и ночные часы (в сторону относительного увеличения фильтрации в ночные часы) регистрируется при более высоком доверительном уровне, чем у больных с III-IV ФК. Иными словами, у больных с I, II ФК наступает отчетливая “декомпозиция” суточного клиренса эндогенного креатинина. Увеличение фильтрации в ночные часы происходит, как известно, за счет улучшения кровоснабжения почек в покое и в горизонтальном положении. Между величиной СКФ и уровнем сывороточного креатинина (СК) выявлены определенные взаимоотношения, а именно нарастание СК по мере снижения СКФ, однако данная взаимосвязь не линейна. При умеренном уменьшении СКФ (пациенты с I, II ФК ХСН) СК увеличивается недостоверно и явно возрастает только у пациентов с III-IV ФК. Этот факт еще раз подтверждает мнение, что СКФ, а не СК, является показателем повреждения почек, особенно на ранних стадиях ХСН [2]. Закономерное преобладание НД над ДД отмечалось только у больных с I-II ФК. Несмотря на наступающую олигурию, средний диапазон колебаний ОПМ был в пределах нормы. Вместе с тем, у больных с III-IV ФК наблюдалось учащение случаев с уменьшенным диапазоном колебаний ОПМ.

Концентрация гемоглобина у пациентов с ХСН достоверно снижается по мере усугубления ФК: от 139,6 г/л до 122,0 г/л. По мере усугубления ФК увеличивается и число пациентов с концентрацией гемоглобина менее 120 г/л. Считается, что уровень Нт является независимым фактором смертности при ХСН [1, 8]. Снижение Нт на 1% увеличивает смертность на 2% в течение года [1, 10]. Среди пациентов с ХСН снижение Нт мы наблюдали при III-IV ФК (среднее значение Нт составило 0,35).

Выводы

1. У больных ХСН I-II ФК установлена достоверная дисфункция канальцев, о чем свидетельствует повышенное содержание в моче N-ацетил-β-D-гексозаминидазы в моче – маркера раннего поражения канальцевого аппарата почек. СКФ у больных I ФК достоверно не меняется, снижение среднесуточного показателя фильтрации наблюдается у больных

II ФК. Нарушается суточный ритм СКФ: снижение клубочковой фильтрации в дневные часы и увеличение в ночные часы — т.н. “декомпозиция” суточного клиренса эндогенного креатинина.

2. По мере усугубления ФК ХСН происходит значительное снижение СКФ, нарастает микроальбуминурия, эти сдвиги оказались наиболее значимыми у больных III-IV ФК. Суточная кривая фильтрации

отмечается монотонным характером: сходное снижение клубочковой фильтрации в дневные и ночные часы.

3. Концентрация в крови гемоглобина и показателя гематокрита также снижаются с усугублением функционального состояния больных. Корреляции между концентрацией гемоглобина и показателями функционального состояния почек не выявлены.

Литература

1. Анемия — скрытая эпидемия. «МегаПро», М., 2004; 27-32
2. Кобалава Ж. Д., Дмитрова Т. Б. Кардиоренальный синдром // Русский медицинский журнал 2003; 11(12): 699-707
3. Намазова О.С. Исследование ферментов мочи в диагностике поражений почек // Педиатрия 1996; 3: 83-86.
4. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. и др. Изменения функции почек у больных ХСН // Сердечная недостаточность 2007; 8(2): 89-94.
5. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. и др. Почечная гемодинамика у больных хронической сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность 2007; 8(3): 118-123.
6. Стаценко М. Е., Спорова О. Е., Беленкова С. В. И др. Возрастные особенности морфофункциональных параметров сердца, вариабельности ритма сердца, состояния почек и качества жизни у больных хронической сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность 2007; 8(3): 12-15.
7. Шараев П. Н., Габдрахманова Н. К., Стрелкова Т. Н. и др. Способ определения активности ацетил-β-D-гексозаминидазы в моче // Клиническая лабораторная диагностика 2004; 5: 40-42.
8. Anand IS. Pathogenesis of anemia in cardiorenal disease // Rev Cardiovasc Med. 2005; 6: 13-21.
9. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD et al. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people // *BMJ* 1990; 300: 297.
10. McCullough PA, Lepor NE Piecing together the evidence on anemia: the link between chronic kidney disease and cardiovascular disease // Rev Cardiovasc Med. 2005; 6: 4-12.

Abstract

The study aimed to assess renal function and anaemia prevalence and severity in patients with chronic heart failure (CHF) of various functional classes (FC).

In total, 115 patients (76 women, 39 men; mean age 60,4±1,2 years) with NYHA FC I-IV CHF were examined.

Renal filtration was assessed by glomerular filtration rate, GFR (Cockcroft-Gault formula) and creatinine clearance (Reberg-Tareev method). Circadian GFR rhythm was analysed. Renal excretion was assessed by N-acetyl-beta-D-hexosaminidase (NAH) activity in morning urine sample. Microalbuminuria (MAU) prevalence and severity, as well as anaemia prevalence, were also analysed.

Renal dysfunction in CHF depended on FC and manifested in disturbed circadian GFR rhythm, reduced GFR, progressing MAU, and impaired renal excretion. Urinal NAG combined with inadequate GRF reduction was an early marker of renal dysfunction. The most severe renal dysfunction, including disturbed circadian GFR rhythm, were observed in patients with high CHF FC and significantly decreased hemoglobin and hematocrit levels. There was no independent association between renal function and hemoglobin level.

NAH, as an early marker of renal excretory dysfunction, was observed even in CHF FC I-II, before glomerular dysfunction manifested itself. Anaemia was associated with CHF FC.

Key words: Chronic heart failure, kidneys, anaemia, microalbuminuria, N-acetyl-beta-D-hexosaminidase.

Поступила 28/02-2009

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (3412) 68-53-85

E-mail: ther-fpk@igma.udm.ru

[¹Киришина Н. С. — врач-кардиолог, ²Пименов Л.Т. (*контактное лицо) — зав. кафедрой внутренних болезней с поликлинической терапией ФПК и ПП ИГМА, профессор].