

© Л.Т.Пименов, Н.С.Киришина, 2007
УДК 616.12-005.3-036.12]:616.61+616.155.194

Л.Т. Пименов, Н.С. Киришина

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК И АНЕМИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

L.T. Pimenov, N.S. Kirshina

CLINICO-FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS AND ANEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Кафедра врача общей практики и внутренних болезней с курсом клинической иммунологии Ижевской государственной медицинской академии; Республиканский клинико-диагностический центр, г. Ижевск, Удмуртия, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Исследование клинико-функционального состояния почек, распространенности и тяжести анемии среди больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** 77 больным (средний возраст $60,4 \pm 1,2$ лет) с ХСН I-IV ФК (NYHA, 1994) проведена оценка фильтрационной способности почек по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы Кокрофта-Голта, активности N – ацетил – β – D – гексозаминидазы (НАГ) в утренней порции мочи – как показателя функциональной активности канальцев, определяли наличие микроальбуминурии (МАУ), отражающей функцию эндотелия и клубочкового аппарата в целом. Наличие анемии устанавливали по общепринятым критериям. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Достоверное повышение НАГ характерно для низких ФК ХСН (ФК I-II). На начальных этапах ХСН у пациентов имеет место незначительное снижение СКФ, по мере прогрессирования ХСН фильтрация значительно снижается, одновременно нарастает МАУ. Концентрация в крови гемоглобина и показателя гематокрита также снижается при прогрессировании ХСН. Анемия носит железоперераспределительный характер. Связь между концентрацией гемоглобина и показателями функционального состояния почек не выявлена. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** НАГ – маркер раннего поражения канальцевого аппарата почек. Канальцевое поражение у больных ХСН предшествует клубочковому повреждению почек. Наличие анемии у больных ассоциируется с тяжестью ХСН.

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

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the clinico-functional state of the kidneys, prevalence and severity of anemia among patients with chronic heart failure (CHF). **PATIENTS AND METHODS.** In 77 patients (mean age 60.4 ± 1.2 years) with CHF I-IV FC (NYHA, 1994) an assessment of the filtration function of the kidneys by the glomerular filtration rate (GFR) was made using the Cockcroft-Gault formula, activity of N – acetyl – β – D – hexoaminidase in (NAH) the morning portion of urine – as an index of functional activity of tubules. The presence of microalbuminuria (MAU) was determined that reflected the function of the endothelium and the glomerular apparatus as a whole. The presence of anemia was established by the conventional criteria. **RESULTS.** A reliably elevated hexoaminidase is characteristic of low FC CHF (FC I-II). At the initial stages of CHF the patients demonstrate the inconsiderably decreased GFR, during progressing of CHF the filtration is considerably decreased and simultaneously MAU is growing. The concentration of blood hemoglobin and hematocrit index is also decreasing with progression of CHF. Anemia is of iron-redistributing character. No association of the concentration of hemoglobin and indices of the functional state of the kidneys was found. **CONCLUSION.** Hexoaminidase is a marker of early lesion of the tubular apparatus of the kidneys. The tubular lesion in CHF patients precedes the glomerular injury of the kidneys. The presence of anemia in patients is associated with the degree of CHF.

Key words: chronic heart failure, kidneys, anemia, microalbuminuria, N – acetyl – β – D – hexoaminidase.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) продолжает расти во всем мире, в разных странах от нее страдает от 0.4 до 2% населения. Среди лиц старше 50 лет частота ХСН возрастает до 6–10% [1]. Несмотря на успехи, достигнутые в профилактике и лечении, ХСН ассоциируется с высокими показателями заболеваемости и смертности. В последнее время большое внимание уделяется ее взаимосвязи с поражением почек в рамках т.н. кардиоренального континуума [2]. Почки не просто являются органом-мишенью

сердечной недостаточности, но играют значительную роль и в патогенезе и в прогрессировании этого недуга (почка «как жертва и причина ХСН»). Важным направлением является своевременное выявление и терапия состояний, усугубляющих тяжесть ХСН, в частности – анемии [3]. Ее частота в популяции составляет 10–30%, а при тяжелой ХСН, особенно у больных с сопутствующей почечной недостаточностью, частота анемии может достигать 50–80% [4, 5]. Особенно активно эта проблема обсуждается в последнее время.

Целью работы явилось исследование клинико-

функционального состояния почек и распространенности анемии среди больных с ХСН в зависимости от функционального класса (ФК).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 77 больных, страдающих ХСН, средний возраст составил $60,4 \pm 1,2$ лет. Распределение больных по этиологии ХСН: ишемическая болезнь сердца (ИБС) + гипертоническая болезнь (ГБ) – 36 больных (47%), ИБС – 11 больных (14%), ГБ – 23 больных (30%), ревматические пороки сердца вне активности ревматизма – 7 больных (9%). Пациенты с заболеваниями почек и/или эндокринной патологией в исследование не включались. Все обследуемые были разделены на группы в зависимости от функционального класса ХСН по классификации NYHA (1994).

Первую группу составили больные с I функциональным классом ФК ХСН – 22 человека, 45 больных были с сердечной недостаточностью II ФК (вторая группа), с признаками сердечной недостаточности III-IV ФК – 10 человек (3-я группа). Группу контроля составили 17 практически здоровых лиц в среднем возрасте $60,1 \pm 1,3$ лет.

Проводилась оценка фильтрационной способности почек – вычисляли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по уровню креатинина в сыворотке крови с использованием формулы Кокрофта-Голта [2]. У всех больных определяли наличие микроальбуминурии (МАУ), отражающей, как известно, функцию эндотелия и клубочкового аппарата в целом [6]. Определяли также активность N – ацетил – β – D – гексозаминидазы (НАГ) в утренней порции мочи – как показатель функциональной активности канальцев [7].

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 по данным пробы Зимницкого.

Наличие анемии устанавливали по общепринятым критериям, используя следующие показатели: количество эритроцитов, концентрацию гемоглобина, значения гематокрита, эритроцитарных индексов (MCV, MCH, MCHC). Оценивали показатели обмена железа – сывороточное железо (СЖ), общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС), коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ) и ферритин в сыворотке крови.

Статистическую обработку проводили с использованием компьютерной программы «Statistica for Windows 6.0». Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $\bar{X} \pm m$, где $\bar{X}$ – среднее значение величины, m – ее стандартная ошибка.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень сывороточного креатинина у пациентов с ХСН I ФК составил $85,5 \pm 4,2$ мкмоль/л, со II ФК – $89,9 \pm 3,2$ мкмоль/л, с III–IV ФК – $107,2 \pm 8,4$ мкмоль/л, в группе контроля – $80,2 \pm 1,2$ мкмоль/л, при этом выявлены достоверные различия между показателями группы контроля и больных с III–IV ФК.

При определении СКФ были выявлены достоверные различия между данными группы контроля и больных с ХСН различной тяжести течения. Более того, СКФ достоверно снижалась по мере нарастания ФК ХСН (табл. 1).

Уровень МАУ в группе пациентов с I ФК ХСН составил $10,39 \pm 1,60$ мг/сут, в группе с II ФК МАУ составила $10,61 \pm 1,56$ мг/сут, с III–IV ФК $36,83 \pm 4,40$ мг/сут, в контрольной группе – $6,70 \pm 3,50$ мг/сут. Из приведенных данных видно, что МАУ обнаружена в группе больных с III–IV ФК ХСН, при этом различие показателей МАУ между группой больных с III–IV ФК ХСН и группой контроля оказалось достоверным ($p < 0,001$).

При исследовании активности НАГ в моче выявлено, что исследованный показатель имел максимальную активность у пациентов с I ФК

Таблица 1

Показатели скорости клубочковой фильтрации ($\bar{X} \pm m$)

Группы обследованных	ХСН I ФК, n=22	ХСН II ФК, n=45	ХСН III-IV ФК, n=10	Контрольная группа, n=17
СКФ (по формуле Кокрофта-Голта), мл/мин	$81,9 \pm 4,2^*$	$80,5 \pm 5,3^*$	$42,2 \pm 5,5^{***}$	$97,5 \pm 3,1$

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

Таблица 2

Активность НАГ в моче ($\bar{X} \pm m$)

Группы обследованных	ХСН I ФК, n=22	ХСН II ФК, n=45	ХСН III-IV ФК, n=10	Контрольная группа, n=17
НАГ, мкмоль/час на 1 ммоль креатинина	$106,3 \pm 28,8^*$	$72,3 \pm 7,6^*$	$48,0 \pm 5,4$	$39,8 \pm 4,6$

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

Таблица 3

Средние показатели диуреза и диапазона колебаний относительной плотности мочи по данным пробы Зимницкого ($\bar{X} \pm m$)

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=22	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=10	826,2±35,0***	0,54±0,03***	0,62±0,04**	11,2±0,74

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

Таблица 4

Показатели обмена железа, концентрация гемоглобина, значения гематокрита и эритроцитарных индексов ($\bar{X} \pm m$)

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

Примечание. 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.

ХСН, а по мере усугубления тяжести ХСН активность фермента постепенно снижалась. 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. Показатель НАГ у пациентов с I и II ФК достоверно превышал таковой в контрольной группе (табл. 2).

Снижение суточного диуреза отмечалось у всех больных, составив при I ФК 92%, II ФК – 85%, III-IV ФК – 72% от среднего значения в контрольной группе. Снижение суточного диуреза происходило в основном за счет уменьшения скорости диуреза в дневные часы ($p < 0,001$, табл. 3). Статистически достоверное снижение ночного диуреза по отношению к соответствующему показателю в контрольной группе зарегистрировано лишь у больных с III-IV ФК.

Сдвиги суточного ритма диуреза, по сравнению средних величин отношения ДД/НД, значительно более выражены при I и II ФК. Так, ДД/НД у больных с I ФК составлял $0,89 \pm 0,07$ (в контрольной группе – $1,2 \pm 0,08$; $p < 0,05$), со II ФК – $0,84 \pm 0,04$ ($p < 0,01$). У больных с III-IV ФК – $0,98 \pm 0,06$ ($p > 0,05$).

Диапазон колебаний относительной плотности мочи у большинства больных оставался в пределах нормы (7-30). Менее 7 он определялся у $7 \pm 3\%$ больных с I ФК, у $19 \pm 4\%$ – со II ФК, и у $23 \pm 5\%$ – с III-IV ФК. В целом, сдвиги во всех группах по средним величинам статистически незначимы.

В группе пациентов с I ФК концентрация ге-

моглобина составила $139,6 \pm 2,7$ г/л, со II ФК – $136,2 \pm 1,8$ г/л, с 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 ХСН: при I ФК – 0%, при II ФК – в 5% случаев (у 3 человек из 45), в 30% (у 3 человек из 10) при III-IV ФК.

При исследовании показателей обмена железа (СЖ, ОЖСС, КНТ) и анализе количества эритроцитов, значений гематокрита и эритроцитарных индексов достоверных различий между больными с ХСН по группе в целом и группой контроля выявлено не было (табл. 4).

Вместе с тем, наблюдалось снижение гематокрита у больных с III-IV ФК до 0,35, тогда как у пациентов с I и II ФК он составлял 0,40 ($p < 0,05$).

При определении уровня сывороточного ферритина выявлены достоверные различия между показателями в группе контроля и у пациентов II, III-IV ФК. В контрольной группе уровень ферритина в сыворотке составлял $51,0 \pm 18,1$ нг/мл, у больных с ХСН II ФК – $87,5 \pm 17,5$ ($p < 0,05$), III-IV ФК – $152,0 \pm 20,3$ ($p < 0,01$).

Исследована корреляция между показателями гемоглобина и функционального состояния почек (СКФ, МАУ, НАГ). Достоверная взаимосвязь не установлена (табл. 5).

Анализ связей между показателями гемоглобина и функционального состояния почек

Показатели	I ФК, n=22		II ФК, n=45		III-IV ФК, n=10	
	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

НАГ – N – ацетил – β – D – гексозаминидаза, МАУ – микроальбуминурия
СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что определение активности ферментов в моче может служить важным критерием степени повреждения канальцевого аппарата почек при различных патологических процессах [8]. В зависимости от степени повреждения в мочу последовательно выделяются ферменты с различной внутриклеточной локализацией. Так, при незначительной и средней степени повреждения почек в моче повышается активность ферментов, связанных с щеточной каймой (цитоплазматических и лизосомальных). При значительном повреждении почек происходит повышение содержания митохондриальных ферментов в моче, что, как правило, соответствует некрозу клеток [9]. НАГ – лизосомальный фермент, повышенная активность которого характерна для поражения проксимальных канальцев [10]. Максимальное повышение его активности при I ФК ХСН соответствует незначительным почечным повреждениям, снижение активности НАГ при прогрессировании ХСН можно расценить как нарастающее повреждение канальцевого аппарата почек.

Тест на МАУ рассматривается сегодня как ранний маркер поражения почек, клубочкового аппарата и дисфункции эндотелия [11]. 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 нарастанием ФК ХСН (III–IV ФК). 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 предполагать, что у больных с ХСН канальцевое поражение предшествует повреждению клубочков.

В известной мере этому соответствуют и результаты анализа СКФ. При определении СКФ выявлено, что степень снижения СКФ коррелирует с нарастанием ФК ХСН: при I–II ФК – незначительно, при III–IV ФК – достоверно, что можно,

вероятно, объяснить включением на ранних стадиях ХСН внутривисочечных компенсаторных механизмов, направленных на поддержку фильтрации. Не исключена в этом смысле роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Известно, что ангиотензины – основные медиаторы почечной вазоконстрикции, оказывают активное сосудосуживающее действие не только на афферентные, но и на эфферентные артериолы и, тем самым, поддерживают давление, необходимое для гломерулярной фильтрации [12].

Между величиной СКФ и уровнем сыровоточного креатинина (СК) выявлены определенные взаимоотношения: нарастание СК по мере снижения СКФ, однако данная взаимосвязь не линейна. При умеренном уменьшении СКФ (пациенты с I–II ФК ХСН) СК увеличивается незначительно и начинает резко возрастать только у пациентов с III–IV ФК, когда СКФ снижается до 42 мл/мин. Этот факт еще раз подтверждает мнение, что СКФ, а не СК, является показателем повреждения почек, особенно на ранних стадиях ХСН.

При нарастании симптомов сердечной недостаточности наблюдалось снижение суточного диуреза. Закономерное преобладание НД над ДД отмечалось лишь на ранних этапах развития сердечной недостаточности. Несмотря на наступающую олигурию, диапазон колебаний относительной плотности мочи наблюдался в пределах нормы. Вместе с тем, у больных с III–IV ФК наблюдалось учащение случаев, с уменьшенным диапазоном колебаний относительной плотности мочи.

Концентрация гемоглобина у пациентов с ХСН достоверно снижается по мере нарастания сердечной недостаточности: от 139,6 г/л у больных с I ФК до 122,0 г/л у пациентов с III–IV ФК. По мере прогрессирования сердечной недостаточности увеличивается число пациентов с концентрацией гемоглобина менее 120 г/л. Считается, что уровень гематокрита является независимым фактором смертности при ХСН [13, 14]. Снижение гематокрита на 1% увеличивает смертность на 2% в течение года [13, 15]. Среди пациентов с ХСН снижение гематокрита наблюдалось при III–IV ФК. Таким образом, у пациентов с III–IV ФК (среднее значение гематокрита составило 0,35) возрастает риск смерти по сравнению с пациентами с I и II ФК (гематокрит – 0,40).

Учитывая нормальные показатели обмена железа (СЖ, КНТ, ОЖСС), повышенный уровень ферритина у пациентов с III–IV ФК и нарастающее снижение концентрации гемоглобина по мере усугубления

губления ХСН, можно предположить, что анемия в этих случаях относится к железоперераспределительным, которая обусловлена нарушением перемещения железа из депо в плазму крови и далее к эритрокариоцитам. При обследовании больных с ХСН мы не обнаружили взаимосвязи между функциональным состоянием почек и уровнем гемоглобина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. N – ацетил – β – D – гексозаминидаза – маркер раннего поражения канальцевого аппарата почек, ее достоверное повышение характерно для низких ФК ХСН (ФК I – II). Иными словами, канальцевое поражение у больных ХСН предшествует клубочковому повреждению почек. На начальных этапах ХСН у пациентов имеет место незначительное снижение скорости клубочковой фильтрации, по мере прогрессирования ХСН фильтрация значительно снижается, одновременно прогрессирует микроальбуминурия.

2. Концентрация в крови гемоглобина и показателя гематокрита также снижается по мере прогрессирования ХСН. Анемия носит железоперераспределительный характер. Связь между концентрацией гемоглобина и показателями функционального состояния почек не выявлена.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шишкин АН, Бирюкова ЕН, Чупалова ТВ и др. Микроальбуминурия у больных с сердечной недостаточностью. *Нефрология* 2002; 6 (4): 45-49
2. Кобалава ЖД, Дмитрова ТБ. Кардиоренальный синдром. *Русский медицинский журнал* 2003; 11 (12): 20-28

3. Шилов АМ, Мельник МВ, Сарычева АА. Анемии при сердечной недостаточности. *Русский медицинский журнал* 2003; 11(9): 40-42
4. Преображенский ДВ, Воробьев ПА, Некрасова НИ и др. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью: распространенность и клиническое значение. *Клиническая геронтология* 2005; 10: 40-43
5. O'Meara E, Murphy C, McMurray JJ. Anemia and heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2004; 1(4): 176-82
6. Mattix H, Hsu C, Curhan G. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: Implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1034 –1039
7. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: Five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 617–624
8. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 1990; 300: 297
9. Намазова ОС. Исследование ферментов мочи в диагностике поражений почек. *Педиатрия* 1996; 3: 83-86
10. Шараев ПН, Габдрахманова НК, Стрелкова ТН, Сахабутдинова ЕП. Способ определения активности – ацетил – β – D – гексозаминидазы в моче. *Клин лаб диагностика* 2004; 5: 40-42
11. Гринштейн ЮИ, Шабалин ВВ. Доклиническая диагностика поражения почек при гипертонической болезни. *Тер арх* 2004; 4: 40-43
12. Сычева ЮА, Кирсанов АИ. Нарушение функции почек и их коррекция периндоприлом у больных ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью. *Нефрология* 2003; 7(2): 62-66
13. Анемия – скрытая эпидемия. «МегаПро», М., 2004; 27-32
14. Anand IS. Pathogenesis of anemia in cardiorenal disease. *Rev Cardiovasc Med* 2005; 6: 13-21
15. 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

Поступила в редакцию 06.03.2007 г.

Принята в печать 07.06.2007 г.