

ISBN: 978-93-46238-54-2

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА



Published by
Novateur Publication
466, Sadashiv Peth, M.S.India-411030
novateurpublication.org

Authors

АТАКХОДЖАЕВА ГУЛЧЕКХРА АБДУНАБИЕВНА
АРИПОВА ДЖАМИЛЫА ШУХРАТОВНА

**АТАХОДЖАЕВА ГУЛЧЕХРА АБДУНАБИЕВНА
АРИПОВА ДЖАМИЛЯ ШУХРАТОВНА**

МОНОГРАФИЯ

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО
СИНДРОМА**

ИНДИЯ 2023

Авторы:

Атаходжаева Г.А. – д.м.н., доцент кафедры «Внутренние болезни, нефрология и гемодиализ» ТашПМИ

Арипова Д.Ш. – к.м.н., доцент кафедры «Внутренние болезни, нефрология и гемодиализ» ТашПМИ

Рецензенты:

Абдуллаев А.Х. - д.м.н., г.н.с. Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Терапии и Медицинской реабилитации МЗ РУз

Муминов Ш.К. - д.м.н., доцент кафедры «Внутренние болезни, нефрология и гемодиализ» ТашПМИ

В монографии рассмотрены вопросы патогенеза и клиническое значение оценки дисфункции почек при сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе при хронической сердечной недостаточности и метаболическом синдроме. Большое внимание уделено современной диагностике дисфункции почек при ХСН, мониторингу этого состояния в процессе течения заболевания и его терапии. Показано важное клиническое значение функционального состояния почек как показателя прогрессирования таких патологий как метаболический синдром, сахарный диабет, артериальная гипертензия.

монография предназначена для врачей любых специальностей, преподавателей, студентов, магистров, клинических ординаторов и докторантов медицинских вузов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
1.§ Современное представление о патогенезе хронической сердечной недостаточности	9
2.§ Место метаболического синдрома в сердечно-сосудистом континууме	15
3.§ Современные диагностические критерии хронической болезни почек	24
4.§ Кардиоренальный синдром как предиктор прогрессирования ХСН при метаболическом синдроме	39
5.§ Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума	43
6.§ Современные подходы к лечению ХСН при метаболическом синдроме	57
7.§ Особенности функционального состояния почек у больных с ХСН в зависимости от представленности компонентов МС	74
8.§ Динамика функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса на фоне терапии сердечной недостаточности и метаболического синдрома	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	119

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АО	- абдоминальное ожирение
АРК	- активных радикалов кислорода
ГТГ	- гипертриглицеридемия
ГИ	- гиперинсулинемия
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДЛП	- дислипидемия
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИМ	- инфаркт миокарда
ИММЛЖ	- индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	- индекс массы тела
ИР	- инсулинорезистентность
КА	- коэффициент атерогенности
КЖ	- качество жизни
Кр	- креатинин
КРС	- кардиоренальный синдром
ЛЖ	- левый желудочек
ЛП	- левое предсердие
ЛПВП	- липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	- липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	- липопротеиды очень низкой плотности
МАУ	- микроальбуминурия
МС	- метаболический синдром
НТГ	- нарушение толерантности к глюкозе
ОТ	- объем талии
САД	- систолическое артериальное давление
САС	- симпатoadреналовая система

СД ₂	- сахарный диабет 2 типа
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ССО	- сердечно-сосудистые осложнения
ССС	- сердечно-сосудистая система
СВ	- сердечный выброс
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
СН	- сердечная недостаточность
ТГ	- триглицериды
ФВ	- фракция выброса
ФК	- функциональный класс
ФР	- факторы риска
ХС	- холестерин
ХБП	- хроническая болезнь почек
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	- число сердечных сокращений
ШОКС	- шкала оценки клинического состояния
ЭД	- эндотелиальная дисфункция

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие теория патофизиологии ХСН обогатилась новыми знаниями. При наличии абдоминального ожирения в сочетании с дислипидемией, являющиеся основными проявлениями МС, увеличение индекса массы тела (ИМТ) как у мужчин, так и у женщин сопровождается повышением риска развития ХСН, а увеличение глюкозы крови всего на 1% ассоциировано с увеличением риска развития ХСН в 2-4 раза [5, 14, 20, 21]. Установлено, что в основе патогенеза ХСН при МС, лежит нарушение энергетического метаболизма миокарда, опосредованное формированием синдрома липотоксичности, оксидативного стресса, симпатической дисрегуляции, эндотелиальной дисфункции и воспаления [9, 16, 22]. Стало быть, развитие ХСН на фоне МС требует оптимизации ее лечения, т.е. применения дополнительных препаратов, устраняющих компоненты МС, в частности, гиполипидемических и гипогликемических средств.

Большое внимание в мировом масштабе уделяется определению факторов риска нарушения кардиоренальных взаимоотношений и разработке эффективных способов их лечения при хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии [2, 13, 18, 22]. В составе проводимых в этом направлении мероприятий, в том числе, важнейшими задачами считаются научные обоснования следующих вопросов: сопоставление особенностей течения ХСН, кардиоваскулярных и кардиоренальных взаимоотношений у больных с ХСН в зависимости от представленности компонентов метаболического синдрома.

За годы независимости в условиях радикального реформирования системы здравоохранения в нашей стране, в том числе профилактике, диагностике и повышении качества лечения сердечно-сосудистых заболеваний были осуществлены целенаправленные широкомасштабные меры, достигнуты определенные результаты.

Вместе с тем важным является обоснование соответствующих выводов на основе глубокого изучения факторов риска развития ГЛЖ, систолической

и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), эндотелиальной дисфункции, развития кардиоренальных взаимоотношений при ХСН на фоне развития МС [6, 7, 12, 30]. В этом отношении тема данного исследования считается актуальной.

В нашей Республике осуществляются широкомасштабные программные мероприятия по ранней диагностике ССЗ и их осложнений, снижению факторов риска прогрессирования заболеваний ССС. В стратегии Движения по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 гг. определены следующие задачи: «улучшение оказания качества медицинской и социально-медицинской помощи населению, формирование здорового образа жизни среди населения, реформирование сферы здравоохранения, прежде всего экстренной и скорой медицинской помощи, путем укрепления финансово-технической базы в медицинских учреждениях, укрепления здоровья семьи». Необходимость ранней диагностики МС, лечение и профилактика хронической сердечной недостаточности с учетом компонентов МС у лиц, перенесших инфаркт миокарда, направленная на снижение заболеваемости, инвалидизации, смертности и улучшения качества и прогноза жизни больных является одним из важных критериев актуальности темы диссертации.

Данные международных исследований продемонстрировали наличие связи между компонентами МС и нарушением функции миокарда у больных с ХСН. При этом установлено что, наличие МС во многом ухудшает течение и прогноз ХСН [1, 4, 7, 12, 14]. Многоцентровые рандомизированные исследования последних лет, проведенные в ведущих научно-исследовательских центрах Англии (Kings College), Германии (Clinic for Cardiovascular Disorders), США (медицинский центр Калифорнии), Российской Федерации (Национальный медицинский центр кардиологии, Московская медицинская академия, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, РКНПК Минздрава РФ), показали, что нарастание

выраженности МС приводит к усилению активности воспалительных маркеров и дисфункции эндотелия [25, 26, 32].

Результаты международного исследования INTERHEART (52 стран и 29 972 участников) оценивали взаимосвязь 9 факторов риска и их сочетание с развитием ОИМ, показали, что ИМ развивался 20 раз чаще у лиц с сочетанием ДЛП, АГ, СД и ожирением, по сравнению с наличием одного из факторов риска, и в 2 раза чаще у больных с сочетанием первых трех факторов риска [14, 15].

В исследовании Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factors Study у 14,3% среди 1209 мужчин в возрасте 42-60 лет был выявлен МС. За 11 лет наблюдения зафиксировано 109 смертельных случаев, в том числе и от кардиоваскулярных заболеваний. Среди больных МС риск развития ИБС оказался 2,9-4,2 раза выше, смертность от ИБС в 2,6-3,0 раза и все причины смерти в 1,9-2,1 раза выше по сравнению с пациентами без метаболических нарушений [15, 16, 18, 29].

Результаты крупных международных исследований DECODE и UKPDS показали, что риск ССО и преждевременной смерти значительно повышен при высоком уровне именно постпрандиальной глюкозы в плазме крови. По данным UKPDS каждый процент снижения гликированного гемоглобина уменьшает риск развития микроангиопатий на 35%, а повышение его на 1% увеличивает частоту ОИМ на 10% [20]. По данным исследования UKPDS (2005г.) МС увеличивает относительный риск развития ОИМ на 26%, инсульта – на 69, в то время как риск характерных для СД микрососудистых осложнений при развитии МС возрастает лишь на 12% [13, 19, 25, 27, 30].

Большинство исследований в данном направлении связано только с оценкой риска сердечно-сосудистых заболеваний при МС. По данным исследования ARIC, риск ИБС линейно возрастает с увеличением количества компонентов МС. Для любого количества компонентов этот риск выше у женщин, чем у мужчин [19, 20].

Наличие МС значительно повышает риск развития ИБС. Анализ плацебо групп в исследованиях 4S [11, 12, 15, 21] и AFCAPS/TexCAPS [24, 25] показал, что риск коронарных осложнений у пациентов с МС (без СД 2 типа) был в 1,5 раза выше, чем при его отсутствии. По данным исследования АБИС, отмечается градиентное возрастание риска ИБС при увеличении количества компонентов МС, причем у женщин он оказывается выше, чем у мужчин [15, 26, 29, 32]. Таким образом, пациенты с МС имеют высокий риск ССО, общей и сердечно-сосудистой смертности.

С учетом рассмотренных всех выше указанных аспектов обсуждаемой проблемы должен формироваться патогенетический подход к лечению ХСН развившегося на фоне метаболического синдрома, а следовательно, профилактике прогрессирования и декомпенсации ХСН.

Несмотря на большое число исследований, посвященных изучению прогноза ХСН в литературе продолжает дискутироваться вопрос о прогностической значимости ряда показателей: вклад метаболического синдрома в развитии и прогрессирования постинфарктного ремоделирования с оценкой систолической и диастолической функции ЛЖ, жизнеспособности миокарда, состоянию вегетативной нервной системы, сосудистого ремоделирования, кардиоренальных взаимоотношений, которые во многом определяют тяжесть клинического течения заболевания, прогноз и качество жизни больных [4, 12, 18, 29, 31].

МС независимо от дислипидемии, ожирения и СД является предиктором высокого риска развития ССЗ и значительно увеличивает кумулятивный риск смертности от ССЗ [2, 11, 19, 24, 26]. При этом к традиционным факторам риска и важнейшим предиктором неблагоприятного прогноза у больных с ХСН наравне с тяжестью ХСН и фракцией выброса ЛЖ является развитие кардиоренальных взаимоотношений. При выраженных нарушениях сократимости миокарда ЛЖ снижение СКФ, как правило, совпадает с появлением другого неблагоприятного маркера – увеличением плазменной концентрации НУП и соответственно прогрессирования ХСН [5, 8,10, 21].

Огромный вклад в развитие научных исследований по раннему выявлению, правильной диагностике и профилактике возможных сердечно-сосудистых осложнений, усовершенствованию лечебных мероприятий, а также улучшению качества жизни пациентов с ССЗ, в частности ХСН при МС, изучению кардиоренальных взаимоотношений при ХСН внесли Курбанов Р.Д., Каюмов У.К., Камилова У.К., Даминов Б.Т., Гадаев А.Г., Аляви Б.А., Срожиддинова Н.З., и др [9, 16, 17, 25, 27].

Современный взгляд на проблему предполагает наличие возросшей роли комбинации различных факторов, которые способны многократно увеличивать риск прогрессирования ХСН [3, 4, 8, 16, 17]. Сочетание АГ, ожирения, которое существенно увеличивается, в том числе и в российской популяции, инсулинорезистентности, дислипидемии, нередко определяемое, как метаболический синдром, является основой развития многих ССЗ, включая ХСН. Обратимся к наиболее очевидным фактам, подтверждающим успешное предотвращение ХСН при нивелировании основных факторов риска.

Значение метаболического синдрома у больных с ССЗ

МС - является собирательным понятием, объединяющим группу заболеваний или патологических состояний, проявляющихся определёнными метаболическими, гормональными и клиническими нарушениями [10, 24].

Согласно современным представлениям МС является сочетанием абдоминального ожирения (АО – клинически выражается увеличением окружности талии), инсулинорезистентности (ИР и компенсаторная гиперинсулинемия являются предиктором ИБС) [16, 22], гипергликемии (подразумевает наличие у пациента толерантности к глюкозе и/или высокой гликемии натощак, которая в течении 5 лет в 40-50% случаях может конвертироваться в СД), дислипидемии, артериальной, нарушения системы гемостаза и хронического субклинического воспаления (увеличение уровня высокочувствительного С-реактивного белка и воспалительных цитокинов) [27].

На протяжении последних 10 лет ряд экспертных групп разработали критерии диагностики МС [16]. Наиболее известные из них критерии ВОЗ, Европейской группы по изучению ИР (EGIR), национальной образовательной программы по холестерину (NCEP АТР III).

Данные определения по МС на первый взгляд имеют синергизм (во всех представленных определениях составляющие МС совпадают), где основными компонентами МС являются АО, ИР, ДЛП и АГ. Однако, главное различие этих рекомендаций состоит в доминирующей роли того или иного компонента. Например, в критериях ВОЗ главными признаками являются ИР и ее гликемические маркеры. В определении МДФ на первое место выдвигается АО. Значимость различных доминирующих компонентов МС затрудняет выявление определенных оправданных закономерностей в различных исследованиях [7, 23].

Критерии диагностики МС

ВОЗ (1998 г)	EGIR (1999г)	Национальная образовательная программа США по холестерину (NCEP ATR III) (2001г)	Международная Федерация по Диабету (IDF) (2005 г.)
ИР или гипергликемия ≥ 2	Гипергликемия ≥ 2	Наличие ≥ 3 из 5	АО ≥ 2
Ожирение/АО	Гипергликемия натоцак	Гипергликемия натоцак	Гипергликемия натоцак
АГ	АГ	АГ	АГ
ТГ \uparrow , ЛПВП \downarrow	АО	АО	ТГ \uparrow
Микроальбуминурия	ТГ \uparrow ЛПВП \downarrow	ТГ ЛПВП \downarrow	ЛПВП \downarrow

В 2009 году был создан международный консенсус по определению и критериям диагностики МС с участием экспертов авторитетных международных организаций (Международной Федерации Диабета (МФД), Американской ассоциации сердца, Международной федерации сердца, Международного общества атеросклероза, Национального института сердца, легких и крови (США) и Международной ассоциации для изучения ожирения) [9, 14].

Результаты дискуссии и основные положения международного консенсуса были опубликованы в журнале *Circulation*, согласно которым наличие трех из пяти нарушений позволяет идентифицировать МС. Наличие трех из пяти нарушений позволяет идентифицировать МС [18]. Для диагностики МС использованы одинаковые отрезные точки для всех компонентов МС, где эксперты временно определили, что для выявления АО будут использованы региональные или национальные отрезные точки

окружности талии [26]. В дальнейшем эксперты усовершенствовали критерии диагностики МС и в XX Всемирном конгрессе по СД была представлена новая рекомендация по МС [14].

**Критерии диагностики метаболического синдрома
(Международная федерация диабета, 2009)**

Абдоминальное ожирение (АО)	
Определяется по окружности талии с учетом этнических значений	
Высокий уровень ТГ	≥150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или специфическое лечение дислипидемии
Низкий уровень ХС ЛПВП	>40 мг/дл (1,03 ммоль/л) для мужчин; >50 мг/дл (1,29 ммоль/л) для женщин
Высокое АД	САД ≥130 или ДАД ≥85 мм рт. ст. или лечение АГ
Высокий уровень глюкозы Натоцак	≥100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или установленный СД2 типа. При высоком уровне глюкозы крови (более ≥100 мг/дл (5,6 ммоль/л)) рекомендуется проведение перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ)

МС на протяжении нескольких лет может протекать без клинической манифестации нарушений углеводного обмена. В среднем срок полного формирования кластера метаболических нарушений составляет 10 лет. Нарастание выраженности МС приводит к усилению активности воспалительных маркеров, тромбообразования и дисфункции эндотелия [23].

Результаты эпидемиологических исследований позволяют сделать вывод о том, что МС следует рассматривать, с одной стороны, как целостное нарушение обмена веществ, а с другой - как важнейший фактор, способствующий развитию заболеваний, связанных с атеросклерозом. МС

наблюдается приблизительно у четверти взрослого населения США: по данным National Center for Health Statistics, U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES, он имеется у 44% лиц старше 50 лет, у 10% женщин и у 15% мужчин с нормальной толерантностью к глюкозе [14, 17].

Значимость метаболического синдрома в формировании, прогрессировании и исходах ССЗ представлены в научных трудах Каюмова У.К. [5, 9, 30]. Так по данным автора МС и его компоненты широко распространены среди мужского населения Ташкента. Установлена их высокая прогностическая значимость в формировании и исходах ССЗ, т.к. наличие МС отражает клиническое течение ИБС. Для адекватного выявления и мониторинга коррекции компонентов МС необходимо придерживаться четких и выполнимых алгоритмов диагностики критериев МС с учетом их популяционных особенностей [20].

Считается, что одним из ключевых моментов в развитии и прогрессировании метаболического синдрома является абдоминальный тип ожирения, который характеризуется с преимущественным отложением жира в абдоминальной области. Частое сочетание висцерального ожирения, нарушений углеводного, липидного обмена и АГ, а также наличие тесной патогенетической связи между ними послужило основанием выделения АО как основным и самостоятельным синдромом при МС [10, 24].

Избыток жировой ткани в абдоминальной области, нейрогормональные нарушения, сопутствующие абдоминальному ожирению, играют важную роль в развитии и прогрессировании инсулинрезистентности и связанных с ней метаболических расстройств. Увеличение объема жировых клеток сопровождается уменьшением плотности инсулиновых рецепторов на их поверхности и увеличением их инсулинрезистентности. Соответственно повышенное содержание инсулина ведет к усилению процесса синтеза жиров и блокированию их распада; с другой стороны, инсулинорезистентность жировой ткани проявляется в резистентности к антилиполитическому действию инсулина, приводящей к накоплению свободных жирных кислот и

глицерина. Свободные жирные кислоты в больших количествах поступают в воротную вену и в печень, что приводит к уменьшению связывания гепатоцитами инсулина, его деградации и развитию инсулинорезистентности в печени, к торможению супрессивного действия инсулина на глюкогенез, а также к системной гиперинсулинемии, в свою очередь способствующей развитию периферической ИР [29, 33].

Выделяя значительное количество веществ (адипонектин, резистин, интерлейкин-6, эстрогены, многие протеины РАС, апелин и др.), посредством которых избыток свободных жирных кислот способствует нарастанию периферической ИР, накоплению триглицеридов, холестерина ЛПОНП, ЛПНП [29, 31].

Проведенные ранее исследования показывают, что АО сопровождается дислипидемией, т.е. отмечается усиление синтеза ТГ и ЛПОНП, ЛПНП и уменьшение синтеза ЛПВП. При этом типе ожирения адипозиты висцеральной жировой ткани активно секретируют свободные жирные кислоты и ряд гормонально активных веществ: лептин, свободные жирные кислоты, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) [19, 27], инсулиноподобный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена (ИАП-1), ангиотензиноген, интерлейкины, простагландины и эстрогены. ТГ в больших количествах накапливаются в печени и мышечной ткани и формируют ИР и гиперинсулемию. Гиперинсулинемия снижает чувствительность тканевых инсулиновых рецепторов, вследствие чего способствуют прогрессированию висцерального ожирения [7, 24].

Дислипидемия (ДЛП) сопутствует инсулинорезистентности в 88% случаев [19, 23]. Гиперинсулинемия достоверно ассоциирована со специфическими изменениями липопротеинов: повышением уровня Апо-АI в составе липопротеинов, снижением индекса ЛПНП/Апо-В [18, 22]. Если сопоставить эти данные с метаболизмом липидов, то очевидно, что именно такой дисбаланс является наиболее атерогенным (исключение – врожденные дислипидемии). Патогенез дислипидемии при инсулинорезистентности

сложен, включая в себя нарушения метаболизма как экзогенных, так и эндогенных липидов, будучи опосредованным дисфункцией аполипопротеинов мембран, макрофагов, повреждением эндотелия и т.д. [22, 25].

Артериальная гипертензия (АГ) сохраняет свое лидирующее место в качестве одной из главных причин смертности и инвалидизации населения, что связано как с широкой распространенностью заболевания и высокой частотой его осложнений, так и с недостаточной эффективностью лечения (The Seventh Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, 2003, Российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии, второй пересмотр, 2004) [11, 25]. Ситуация осложняется тем, что АГ часто ассоциирована с ожирением и СД₂, при этом прогноз значительно ухудшается [12, 15, 16].

Считают, что определяющую роль в патогенезе метаболических нарушений играет изменение инсулин стимулированного усвоения глюкозы клетками периферических тканей, т. е. инсулинорезистентность [6]. Инсулинорезистентность повышает мобилизацию свободных жирных кислот из жировой ткани, повышая выработку липопротеидов очень низкой плотности в печени; дальнейшая регуляция экспрессии липопротеинлипазы в этих условиях приводит к сокращению внутрисосудистого катаболизма богатых триглицеридами липопротеидов очень низкой плотности [10, 11]. В результате происходит окончательное повышение содержания триглицеридов, которые действуют как субстрат для переноса холестерина, опосредованного белком, переносящим эфиры холестерина от ЛПВП. Этот процесс благоприятствует выработке ЛПНП и «дефектных», богатых триглицеридами ЛПВП со сниженными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [22]. Действуя однонаправлено, эти изменения способствуют усиленному отложению холестерина в артериальной стенке, что способствует атерогенезу. Компенсация ИР

достигается в организме повышенной выработкой инсулина бета-клетками. Однако постоянная потребность в повышенной выработке инсулина истощает их секреторный аппарат, что приводит к нарушениям регуляции гомеостаза глюкозы [23]. Считается, что эти нарушения преимущественно обусловлены генетическими факторами, реализуемыми как на уровне рецепторов жировой и мышечной тканей, так и самих бета-клеток поджелудочной железы [30].

Таким образом, ключевым звеном является нарушение эффективности действия инсулина на уровне рецепторов, клеток-мишеней и внутриклеточных звеньев. В связи со снижением активности тирозинкиназы нарушается фосфорилирование внутриклеточной β -субъединицы инсулинового рецептора, вследствие чего замедляется скорость синтеза фосфатидилинозитол-3-киназы, ответственной за транслокацию транспортеров глюкозы на клеточную мембрану [70, 157]. Это приводит к тому, что поступление глюкозы в клетку резко снижается. В дальнейшем путем вовлечения в патологический процесс ряда механизмов, наиболее важным из которых является гиперактивация САС, происходит клиническая манифестация метаболического синдрома. [8, 10].

Гиперинсулинемия также способствует активации САС, в результате чего возрастает сердечный выброс и стимулируется вазоконстрикция периферических кровеносных сосудов. Симпатическая стимуляция почек запускает мощный механизм развития артериальной гипертензии – РААС. Исследования показывают, что при сочетании артериальной гипертензии с инсулинорезистентностью активность АПФ является достоверно более высокой по сравнению с больными артериальной гипертензией без проявлений инсулинорезистентности [7, 8, 31]. Ангиотензин II – главный действующий компонент РААС – прямо и косвенно (опосредованно через активацию симпатической нервной системы) повышает давление в клубочковом аппарате, вызывает пролиферацию гладкомышечных стенок артерий, гипертрофию кардиомиоцитов и нарушает функцию эндотелия, что

способствует системной артериальной и венозной вазоконстрикции. Активацию САС при гиперинсулинемии влечет за собой вазоконстрикцию и, как следствие этого, уменьшение объемного кровотока в капиллярах скелетной мускулатуры, что является одной из причин дальнейшего прогрессирования инсулинорезистентность [10, 29].

Разработка концепции МС позволила оценить важную роль гиперинсулинемии и ИР в становлении АГ и хронической сердечной недостаточности (ХСН) при этом синдроме [23, 32]. Метаболические изменения, являющиеся следствием ИР и компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ), обладают прогипертензивным и атерогенным эффектами, приводят к структурным и функциональным изменениям миокарда, возникновению и прогрессированию АГ, а также высокому риску развития ишемической болезни сердца и ХСН. Все чаще результаты исследований свидетельствуют о том, что нормализация АД не всегда приводит к снижению уровня сердечно-сосудистых осложнений и степени метаболических нарушений [10, 14].

Важнейшей составляющей МС является НТГ и в своем предельном варианте СД 2го типа. По данным F.Fiet и соавт. летальность при 5-летнем наблюдении у пациентов без СД составила 13% при различных методах реваскуляризации, с СД – 26%. Имеющие в настоящий момент данные дают возможность причислить СД к факторам риска развития ХСН ишемического генеза [9, 23]. По статистике ВОЗ, в 2000г. в мире насчитывалось 151 млн. больных СД, к 2010 г. их количество возросло на 46% и достигло почти 221 млн. приблизительно 90% от общего числа больных СД составляют больные СД 2-го типа [15, 22]. Известно, что у мужчин, страдающих СД, внезапная смерть наступает на 50%, а у женщин на 300% чаще, чем у лиц без СД [8, 19].

Несмотря на накопленный научный и практический опыт лечения больных МС остается нерешенным вопрос, в какой момент целесообразно начинать проводить коррекцию периферической инсулинорезистентности,

какие показатели можно использовать для ее раннего выявления и, наконец, как различные виды терапии могут влиять на степень риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных МС [14]. Необходима дальнейшая разработка стандартов комплексной терапии МС с позиций не только антигипертензивной терапии, но и коррекции обменных нарушений в целом у данной группы пациентов [24].

Результаты лечения таких хронических заболеваний, как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, зачастую неудовлетворительны, несмотря на правильно установленный диагноз и адекватно подобранную терапию. Появление большого количества новых лекарственных препаратов не решает полностью задачу по предупреждению развития заболеваний, составляющих метаболический синдром, профилактике осложнений и снижению смертности. Причиной этому является довольно частое развитие побочных эффектов фармакологических средств [21, 22]. Немаловажным является то, что для лечения метаболического синдрома не существует этиотропной терапии. Для достижения компенсации проявлений каждого заболевания, входящего в состав синдрома, зачастую требуется назначение нескольких препаратов, что приводит к увеличению числа случаев возникновения неблагоприятных лекарственных взаимодействий [9, 27].

Эффективность мер, направленных на предупреждение или замедление прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы, напрямую зависит от целенаправленного воздействия на факторы прогрессирования артериальной гипертензии, ИБС и как вследствие этих состояний сердечной недостаточности, которые согласно фундаментальным исследованиям клинических патофизиологов связаны с активацией системной и/или локально-почечной, ренин-ангиотензин-альдостероновой системой и повышенной продукцией вазоконстрикторного гормона ангиотензина II (ФАСОН, ФАГОТ, EUROPA и т.д.) [9, 10, 22].

Медико-социальная значимость метаболического синдрома обусловлена с одной стороны его высокой распространенностью в общей популяции [29,

30]. С другой стороны, МС играет существенную роль в ускорении развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, и сахарным диабетом 2 типа, а также повышает риск коронарных осложнений и смерти [12, 19].

Таким образом, проблема комплексной терапии ХСН и МС актуальна, так как практически на всех стадиях болезни для достижения компенсации прогрессирования СН и коррекции метаболических нарушений трудно обойтись монотерапией. Так, для лечения поздних сосудистых осложнений требуется дополнительная медикаментозная коррекция и в результате пациенты одновременно получают более 5 лекарственных препаратов. Поэтому сложно учесть результаты взаимодействия одновременно назначенных препаратов, избежать нежелательных лекарственных реакций и контролировать эффективность такой многокомпонентной терапии.

Критерии диагностики хронической болезни почек

Концепция 5-стадийной хронической болезни почек (ХБП) была сформулирована экспертами Национального Почечного Фонда (NKF/KDOQI (National Kidney Foundation/ Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)) США в 2002 году и получила признание мирового медицинского сообщества [KDOQI, 2002]. В 2012 г. были опубликованы усовершенствованные рекомендации по диагностике, классификации, лечению ХБП в зависимости от уровня СКФ и альбуминурии [KidneyDisease: Improving Global Outcomes, 2012]. Концепция ХБП расширила ранее существовавшее понятие «Хроническая почечная недостаточность» за счет оценки начальных стадий заболевания.

В многочисленных крупномасштабных исследованиях (ACCOMPLISH, ADVANCE, ALTITUDE, CARRESS-HF, ONTARGET, ROADMAP) было подтверждено то, что ХБП имеет достаточно высокую

распространенность (10-15 % населения) и занимает одно из ведущих мест в общей структуре смертности и заболеваемости населения, наряду с такими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь, сахарный диабет [16]. В мире каждый десятый имеет признаки повреждения почек. В России ХБП страдают около 14 млн человек. Болезни почек как непосредственная причина смерти занимают 11 место, а как причина утраты трудоспособности – 17 место [8]. Почки вовлекаются в патологический процесс при широком спектре заболеваний - сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и других [4].

Вместе с тем, почечная дисфункция является сильным независимым фактором риска неблагоприятного течения и исхода пациентов с сердечно-сосудистой патологией, что объясняется общностью их патофизиологических механизмов [9].

Особенность и опасность ХБП заключается в том, что пациенты длительное время не предъявляют никаких специфических жалоб и не обращаются к врачу-нефрологу по поводу почечной патологии, наблюдаются длительное время у других специалистов, что приводит к поздней диагностике и неэффективности консервативной нефропротективной терапии. Анализ результатов крупных популяционных исследований (НОРЕ, PREVEND, LIFE), работа Butler J, позволила выявить самостоятельную прямую связь между снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), альбуминурией и сердечно-сосудистой заболеваемостью, в частности- артериальной гипертензией, ИБС, хронической сердечной недостаточностью [11]. Около 40-80% пациентов с ХБП на додиализной стадии имеют ССЗ. Смерть от ССЗ у диализных пациентов наступает в 40-50% случаев, что в 10 – 20 раз выше, чем в общей популяции [8, 9]. У пациентов I-IIIb стадий ХБП вероятность умереть от сердечно – сосудистых событий в 5 – 10 раз выше, чем вероятность дожить до терминальных стадий ренальных заболеваний (90% пациентов из этой группы погибают именно от кардиоваскулярной патологии). Причем, по мере

прогрессирования стадий ХБП, тяжесть и частота кардиоваскулярных нарушений увеличивается. Так, снижение СКФ на каждые 10 мл/мин увеличивает риск кардиоваскулярной летальности на 20%, общей летальности – на 33%, то есть почечная дисфункция является сильным независимым фактором риска неблагоприятного течения и смертности пациентов с ССЗ [7, 8].

Хроническая болезнь почек (ХБП) – наднозологическое понятие, объединяющее всех пациентов с сохраняющимися в течение 3 и более месяцев признаками повреждения почек и/или снижением их функции [32].

В случае сохранной или повышенной СКФ, а также у больных с ее начальным снижением ($60 \leq \text{СКФ} < 90$ мл/мин/1,73 м²) для диагноза ХБП необходимо присутствие признаков повреждения почек (альбуминурия ≥ 30 мг/сут или отношение Ал/Кр в моче ≥ 30 мг/г [≥ 3 мг/ммоль], изменение осадка мочи, электролитные нарушения, структурные и морфологические изменения, трансплантация почки в анамнезе).

Диагностические критерии ХБП

Маркеры почечного повреждения (один или больше)	<ol style="list-style-type: none">1. Альбуминурия [скорость экскреции альбумина с мочой ≥ 30 мг/24 час, отношение Ал/Кр мочи ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/ммоль)]2. Изменения мочевого осадка3. Канальцевая дисфункция4. Гистологические изменения5. Структурные изменения при визуализирующих методах исследования6. Трансплантация почки в анамнезе
Снижение СКФ	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²

При СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² ХБП диагностируется даже при отсутствии маркеров повреждения почек. Современные международные рекомендации

предлагают классифицировать ХБП с учетом величины СКФ (табл. 2), поскольку СКФ и экскреция альбумина с мочой имеют самостоятельное диагностическое и прогностическое значение. Кроме того, новые рекомендации предполагают разделение 3 стадии ХБП по уровню СКФ на стадии 3а и 3б, поскольку почечный и сердечно-сосудистый прогнозы не одинаковы в группах лиц с ХБП 3 стадии с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м² и от 44 до 30 мл/мин/1,73 м² [8, 28].

Основанием для введения классификации ХБП по уровню альбуминурии послужили убедительные данные о том, что риски общей и сердечно-сосудистой смертности и прогрессирования ХБП в любом диапазоне СКФ существенно отличаются в зависимости от уровня экскреции альбумина с мочой [17, 32].

Классификация ХБП по уровню СКФ

<i>Стадия</i>	<i>Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м²)</i>	<i>Описание</i>
Стадия 1	>90	Высокая или оптимальная
Стадия 2	60-89	Незначительно сниженная
Стадия 3а	45-59	Умеренно сниженная
Стадия 3б	30-44	Существенно сниженная
Стадия 4	15-29	Резко сниженная
Стадия 5	<15	Терминальная почечная недостаточность (диализ и трансплантация).

Длительное время «нормальным» уровнем альбуминурии считали мочевую экскрецию альбумина <30 мг/сут. Однако накопленные в настоящее время сведения обосновывают более строгую нижнюю границу нормы экскреции альбумина почками - 10 мг/сут (или 10 мг альбумина/г креатинина), поскольку в диапазоне 10-29 мг/сут сохраняется связь между уровнем альбумина мочи и риском сердечно-сосудистых осложнений.

Введение понятия ХБП ни в коем случае не отменяет использование современной нозологической классификации болезней почек. В диагностическом заключении следует указывать нозологическую форму заболевания с описанием особенностей клинического течения и морфологических изменений (если проводилась биопсия), а затем – стадию ХБП по степени снижения СКФ и категорию альбуминурии.

Внедрение в реальную клиническую практику ключевых подходов к диагностике ХБП имело важные последствия. За десять лет, прошедших с момента принятия концепции ХБП, значительно повысилась осведомленность и настороженность врачей различных специальностей в отношении ХБП как значимой проблемы здравоохранения. Введение автоматического расчета СКФ в лабораториях и включение ее величины в результаты лабораторного исследования в дополнение к уровню креатинина сыворотки способствовало увеличению первичного обращения к нефрологу пациентов с ХБП на 68,4% [14, 27, 28]. Соответственно, использование категорий СКФ и альбуминурии позволяет стратифицировать больных ХБП по риску почечных исходов (снижение СКФ, прогрессирование альбуминурии, ОПП, ТПН) и других осложнений (сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, эндокринные и метаболические нарушения, лекарственная токсичность).

Методы оценки функции почек. Опрос и физикальное исследование на ранних стадиях ХБП малоинформативны — диагностика в этот период целиком основана на инструментальных исследованиях и лабораторных тестах.

Лабораторные маркёры повреждения почек:

Снижение относительной плотности мочи отражает концентрационную функцию почек (канальцы). Данный метод вообще можно использовать в качестве скрининга для определения заболеваний почек при массовых осмотрах населения. Для поражения канальцев почек характерны

изостенурия и гипостенурия, в то время как значения относительной плотности мочи 1018 и выше исключают его.

Протеинурия Доказано, что ранним признаком поражения клубочкового аппарата почек (в том числе, в фазе функциональных изменений) является микроальбуминурия (МАУ) [9]. При этом основным белком мочи, как правило, является альбумин. Учитывая, что протеинурия наряду со снижением относительной плотности мочи является самым неблагоприятным прогностическим компонентом нефротического синдрома, её выявлению уделяется огромное значение [26].

Тесная связь МАУ с сердечно-сосудистыми осложнениями, выявленная многими исследователями, вызвала большой интерес к роли этого показателя как предиктора сердечно-сосудистой смертности. Группа исследователей проекта HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation) убедительно показала, что микроальбуминурия строго ассоциирована с риском развития клинических проявлений ИБС, смертью и развитием сердечной недостаточности [20].

Определение МАУ

Скорость экскреции альбуминов с мочой	30-300 мг/24 ч
Скорость экскреции альбуминов с мочой	20-200 мг/мин
Содержание альбуминов в ранней утренней порции мочи	30-300 мг/л
Отношение альбумины/креатинин	30-300 мг/г (в США)
Отношение альбумины/креатинин	2,5-25 мг/моль (в странах ЕС)

В основе нарушения работы клубочкового фильтра лежат различные патогенетические механизмы:

токсические или воспалительные изменения гломерулярной базальной мембраны (отложение иммунных комплексов, фибрина, клеточная инфильтрация), вызывающие структурную дезорганизацию фильтра;

изменения гломерулярного кровотока (вазоактивные агенты – ренин, ангиотензин II, катехоламины), влияющие на гломерулярное транскапиллярное давление, процессы конвекции и диффузии;

недостаток (дефицит) специфических гломерулярных гликопротеидов и протеогликанов, ведущий к потере фильтром отрицательного заряда.

Распространенность МАУ в общей популяции колеблется от 5 до 15% [27]. Частота обнаружения МАУ практически не зависит от используемых критериев и пола обследованных лиц. В то же время наблюдается тесная связь между частотой обнаружения МАУ и курением, индексом массы тела, уровнем артериального давления (АД) и уровнем холестерина. Особенно часто МАУ обнаруживается при сахарном диабете и артериальной гипертензии [32].

Экскреция альбуминов с мочой колеблется в течение суток в широких пределах. В ночное время она на 30-50% меньше, чем в дневное время, что связано с тем, что ночью в горизонтальном положении ниже уровни системного артериального давления, почечного плазмотока и скорости клубочковой фильтрации. Уровень выделения альбуминов значительно возрастает в вертикальном положении и после физической нагрузки, при повышенном потреблении белков с пищей [17]. Высокое выведение альбуминов с мочой чаще встречается у лиц пожилого возраста, лиц негроидной расы. У курильщиков экскреция альбуминов с мочой выше, чем у некурящих [25].

Оценка СКФ. Суммарную функцию почек оценивают по скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Скорость клубочковой фильтрации показывает, какой объем крови в миллилитрах может быть полностью очищен от креатинина за 1 минуту.

Снижение СКФ в динамике чётко отражает уменьшение числа действующих нефронов. Причём скорость снижения СКФ у каждого больного практически постоянна (при отсутствии дополнительных факторов прогрессирования). Рассчитав эту скорость по нескольким измерениям, можно заранее определить время начала гемодиализа.

Скорость клубочковой фильтрации является гораздо более чувствительным показателем функционального состояния почек, чем сывороточный креатинин или мочевины. Уровень мочевины не соответствует степени тяжести ХБП, поэтому от этого параметра отказались. Диагностическую ценность креатинина существенно снижает его зависимость от многих параметров: мышечной массы (у женщин креатинин на 15% ниже), диеты (у вегетарианцев уровень креатинина ниже), приёма некоторых лекарств и пр.

Оценить скорость клубочковой фильтрации можно при помощи расчётных формул или путём определения клиренса креатинина.

Клиренс креатинина — это способность почек выводить его из плазмы. Для исследования собирают мочу за определённый промежуток времени (2, 6, 12 или 24 часа) и, по меньшей мере, однократно берут кровь из вены. Оценка СКФ по клиренсу креатинина является более точной, чем расчётная формула, в начальных стадиях ХБП.

Впервые определять скорость клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина предложил Реберг (Reberg) в 1926 г. Проба получила название пробы Реберга. Для анализа использовалась нагрузка экзогенным креатинином. Спустя 10 лет Е.М. Тареев и Н.А. Ратнер модифицировали пробу Реберга, предложив определять в крови и мочи концентрацию эндогенного креатинина, отменив нагрузку экзогенным креатинином.

Расчётные формулы оценки СКФ. На сегодняшний день широкое распространение получили простые расчётные методы оценки СКФ (формула Кокрофта-Голта, формула MDRD и др.), которым отдают предпочтение перед пробой Реберга-Тареева.

$$\text{Cockcroft-Gault } \underline{1,228 * [140 - \text{возраст}] * \text{вес тела (кг)} * 0,85 \text{ (для женщин)}} \underline{\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}}$$

Согласно современным рекомендациям с целью диагностики и классификации ХБП необходимо определение СКФ, которая может быть измерена клиренсовыми методами, либо рассчитана при помощи специальных формул по концентрации в сыворотке крови креатинина или других веществ, которые выводятся из организма путем клубочковой фильтрации. Расчетный метод определения СКФ является предпочтительным для широкой практики как более простой и доступный.

Из формул, используемых для расчета СКФ у взрослых, на сегодняшний день наиболее совершенной является формула СКD-EPI, в которой учитываются раса, пол, возраст, креатинин сыворотки. Расчет СКФ по этой формуле по сравнению с другими формулами (Кокрофта-Голта, MDRD) дает результаты, наиболее точно сопоставимые с данными, полученными при оценке клиренса ^{99m}Tc -ДТПА, в том числе и при сохранной функции почек. Нужный вариант формулы выбирается в зависимости от расы, пола и уровня креатинина сыворотки пациента, что позволяет преодолеть влияние различий в мышечной массе лиц разного возраста и пола и ошибку, связанную с активацией канальцевой секреции креатинина на поздних стадиях ХБП.

Оценка СКФ клиренсовым методом с использованием 24-часовой пробы Реберга-Тареева характеризуется высокой точностью при условии правильного проведения и точного измерения объема мочи, который должен быть не менее 1000 мл. Она может использоваться при специализированном стационарном обследовании. Существуют ситуации, когда использование формул некорректно и клиренсовый метод остается единственно возможным для оценки СКФ: беременность, нестандартные размеры тела, тяжелая белково-энергетическая недостаточность, заболевания скелетных мышц, параплегия и тетраплегия, вегетарианская диета, быстро меняющаяся

функция почек. При необходимости назначения нефротоксичных препаратов больным с нарушенной функцией почек, когда требуется особо точная оценка функционального состояния почек для определения безопасной дозы препаратов и при решении вопроса о начале заместительной почечной терапии также следует использовать клиренсовые методы определения СКФ.

Наиболее точным методом оценки СКФ остается метод измерения клиренса экзогенных гломерулотропных веществ, например радиофармацевтических препаратов [^{51}Cr]-EDTA (этилендиамин тетрауксусная кислота) [$^{99\text{mTc}}$]-DTPA (диэтилентриамин пентауксусная кислота), [^{125}I]-иоталамат. Радиоизотопное исследование СКФ позволяет отдельно оценить функцию каждой почки, что имеет большое значение при односторонних поражениях.

В качестве альтернативного маркера для оценки функционального состояния почек и сердечно-сосудистого риска в последние годы рассматривается цистатин С, уровень которого, в отличие от креатинина, не зависит от мышечной массы, что позволяет более точно определять СКФ у людей с нестандартным телосложением, дефицитом или избыточным развитием мышечной массы, детей, пожилых, больных СД, ожирением, беременных. Уровень цистатина С в сыворотке крови более динамично меняется по сравнению с креатинином при остром нарушении функции почек.

Оценка альбуминурии/протеинурии

Организация исследования протеинурии/альбуминурии

☐ Для скрининговых исследований и обследования лиц с отсутствием факторов риска ХБП могут использоваться тест-полоски, дающие качественное или полуколичественное определение альбумина/общего белка в моче, что позволяет существенно снизить стоимость исследования.

☒ Лицам с положительными результатами исследования при помощи тест-полосок необходимо провести точное количественное определение.

☒ Обследование лиц с высоким риском развития ХБП целесообразно начинать сразу с количественных методов.

☒ При проведении скрининговых исследований среди условно здорового населения в качестве начального теста целесообразно определение уровня альбуминурии.

☒ У пациентов с выраженной потерей белка ($>0,5$ г/сут) целесообразно с точки зрения экономии бюджета вместо определения альбуминурии проводить исследование общего белка в суточной моче или отношения Об/Кр в утренней порции мочи.

☒ Для исследований, требующих повышенной точности (уточнение диагноза, выбор и оценка эффективности лечения, оценка прогноза, экспертиза и т.д.), применяется количественное определение альбумина или общего белка в суточной моче, однако это требует правильного сбора и измерения объема мочи, поэтому больше подходит для стационарных обследований.

☒ Анализ разовых порций мочи дает приблизительный результат, поскольку на концентрацию белка влияют случайные факторы (в частности, водный режим). Исследование утренней пробы мочи дает более воспроизводимые результаты, чем в случайной порции, взятой в течение суток.

☒ Методом, повышающим точность оценки степени протеинурии/альбуминурии по разовой или утренней порции мочи, является поправка на уровень креатинина мочи, которая нивелирует искажения результатов, связанные с водным режимом.

☒ При оценке протеинурии/альбуминурии необходимо учитывать внепочечные факторы, влияющие на их уровень (интенсивная физическая нагрузка, лихорадка, злоупотребление белковой пищей), целесообразно

соблюдение условий, минимизирующих вариабельность показателя протеинурии/альбуминурии.

☐ Впервые выявленная повышенная протеинурия/альбуминурия нуждается в подтверждении 1-2 повторными анализами с интервалом в 1-2 недели.

Алгоритм диагностики функционального состояния почек у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

1. Для диагностики ХБП у взрослых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или повышенным риском их развития необходимо определить уровень креатинина сыворотки и рассчитать СКФ по формуле СКД-ЕРІ. Если рСКФ <60 мл/мин/1,73 м², повторить исследование через 3 месяца или ранее. В утренней порции мочи определить отношение Ал/Кр. Если отношение Ал/Кр >30 мг/г (>3 мг/ммоль), повторить исследование через 3 месяца или ранее. Выполнить визуализирующие исследования для уточнения наличия почечного повреждения.

2. Если значения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или отношение Ал/Кр >30 мг/г (>3 мг/ммоль) сохраняются, по крайней мере, 3 месяца, диагностируется ХБП, показано лечение в соответствии с рекомендациями.

3. Если СКФ <30 мл/мин/1,73 м² или быстро снижается или отношение Ал/Кр >300 мг/г (>30 мг/ммоль), пациента следует направить к нефрологу.

4. Если признаки ХБП отсутствуют, рекомендуется ежегодный контроль выше названных показателей.

Принципы ведения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической болезнью почек

Заболевания сердца и почек имеют общие «традиционные» факторы риска (АГ, СД, ожирение, дислипидемия и др.), а при их сочетании действуют и «нетрадиционные» почечные факторы (гипергидратация, анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, системное воспаление и

гиперкоагуляция), которые также могут оказывать влияние на риск развития и патогенез ССЗ [19,21,32].

По данным многочисленных проспективных исследований даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти независимо от других факторов риска. Было показано, что распространенность ССЗ в популяции больных со сниженной функциональной способностью почек на 64% выше, чем у лиц с сохранной функцией. Почечная дисфункция ассоциируется с более частым развитием осложнений и повышением риска сердечно-сосудистой смерти при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда, тромболитической терапии, чрескожном коронарном вмешательстве и аорто-коронарном шунтировании. При сердечной недостаточности уровень смертности обратно пропорционален СКФ, которая является таким же значимым прогностическим фактором, как и величина фракции выброса ЛЖ или функциональный класс СН [30,31,32].

Важнейшим положением, определяющим тактику ведения больных с ССЗ и ХБП, является признание ХБП независимым фактором риска развития ССЗ и эквивалентом ИБС по риску осложнений. Пациентов с ХБП относят к группе высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска. Соответственно пациенты с ХБП должны получать лечение по поводу кардиальной патологии в полном объеме в соответствии с национальными и международными рекомендациями, если нет противопоказаний. В то же время при проведении терапии, особенно СН, следует строго контролировать состояние больных и мониторировать СКФ и уровень калия сыворотки крови.

Тактика врача определяется следующим алгоритмом:

Определить уровень креатинина сыворотки и рассчитать скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD. Если расчетная СКФ < 60 мл/мин/ 1,73 м², повторить исследование через 3 месяца или ранее.

В случайной порции мочи определить отношение альбумин/креатинин. Если это отношение ≥ 17 мг/г у мужчин или ≥ 25 мг/г у женщин, повторить исследование через 3 месяца или ранее.

Выполнить визуализирующие исследования для уточнения наличия почечного повреждения.

Если значения скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м² и/или отношение альбумин/креатинин ≥ 17 мг/г у мужчин или ≥ 25 мг/г у женщин сохраняются, по крайней мере, в течение 3 месяцев:

☐ диагностируется хроническая болезнь почек

☐ показано лечение в соответствии с рекомендациями

Если оба исследования отрицательные, то их следует повторять ежегодно.

Если скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м² или быстро снижается или отношение альбумин/креатинин > 250 мг/г у мужчин или > 355 мг/г у женщин, пациента следует направить к нефрологу

Особенности наблюдения пациентов при хронической болезни почек с разным риском прогрессирования

У пациентов с ХБП необходимо оценивать уровень СКФ и альбуминурии не реже одного раза в год, чаще следует мониторировать функцию почек у больных с высоким риском прогрессирования и в тех случаях, когда величины этих показателей следует учитывать при назначении терапии. При этом следует иметь в виду, что небольшие изменения СКФ встречаются достаточно часто и не всегда указывают на прогрессирующее течение заболевания.

Прогрессирование ХБП определяется при наличии хотя бы одного из следующих признаков:

☐ Снижение уровня СКФ на категорию или больше (начиная с ≥ 90 → до < 15 мл/мин/1,73 м²). Не вызывающее сомнений снижение рСКФ

определяется как снижение категории СКФ в сочетании со снижением рСКФ не менее, чем на 25% от предыдущего значения

☒ Под ускоренным прогрессированием следует понимать стабильное снижение рСКФ более, чем на 5 мл/мин/1,73 м²/год (физиологическое снижение СКФ с возрастом составляет около 1 мл/мин/1,73 м²/год)

☒ Чем чаще мониторируется уровень сывороточного креатинина и дольше период наблюдения, тем выше вероятность выявления прогрессирования ХБП

Пациентам с прогрессирующим течением ХБП необходима коррекция проводимой терапии, а также дополнительное обследование для выявления обратимых причин ухудшения функции почек. При необходимости показана консультация специалиста. Больные с СКФ >30 мл/мин/1,73 м² в большинстве случаев должны находиться под наблюдением терапевтов, а наблюдение нефролога показано всем больным с СКФ <30 мл/мин/1,73 м².

Консультация нефролога необходима пациентам в следующих ситуациях:

☒ Развитие ОПП или подтвержденное снижение СКФ

☒ Постоянная выраженная альбуминурия (Ал/Кр>300 мг/г или 30 мг/ммоль или экскреция альбумина с мочой >300 мг/сут) или стойкая протеинурия

☒ Прогрессирование ХБП

☒ Появление эритроцитарных цилиндров или эритроцитов >20 в поле зрения в моче

☒ ХБП и резистентная АГ

☒ Стойкое снижение или повышение уровня калия в сыворотке крови

☒ Стойкая депрессия удельного веса мочи, полиурия, глюкозурия при нормальном уровне глюкозы крови

☒ Нефролитиаз (с частым образованием и/или большим количеством конкрементов показана консультация уролога)

☒ Наследственные заболевания почек

Под поздним обращением к нефрологу следует понимать обращение менее чем за год до начала заместительной почечной терапии [32].

Современное представление о патогенезе хронической сердечной недостаточности

Сердечная недостаточность сложный клинический синдром, для которого характерны прогрессирующая и практическая необратимая потеря сократительной способности миокарда и соответственно снижение снабжения тканей и органов оксигенированной кровью [6, 17, 27, 31]. Современная нейрогормональная модель развития ХСН доказала, что при ХСН ведущая роль принадлежит гиперактивации нейрогормонов: САС (адреналин, норадреналин) [4, 25, 26, 34], РААС (ренин, ангиотензин II, альдостерон) [22, 28, 33], повышение продукции антидиуретического гормона (АДГ) [4, 14, 19, 21], гиперпродукция определённых провоспалительных цитокинов [12, 13, 16, 25], а также нарушение функционирования системы натрийуретического пептида [4, 26, 27].

Курбанов Р.Д. и Абдуллаев Т.А. определяют сердечную недостаточность как патофизиологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания ССС происходит снижение насосной функции, что приводит к дисбалансу между гемодинамической потребностью организма и «возможностями сердца», в основе которого лежит единая нейрогуморальная модель патогенеза ХСН независимо от этиологии ХСН. С клинической точки зрения, это не только симптомокомплекс осложнения ССЗ, но и возможность определить ХСН как самостоятельную нозологическую форму [4, 5].

В патогенезе постинфарктного РЛЖ важнейшую роль играют нейрогуморальные факторы: в первые же часы после острого ИМ активизируются ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и симпатико-адреналовая система (САС) [5, 20, 24, 25]. Активация этих систем является ответным механизмом организма на снижение сердечного выброса. Цель этой адаптивной реакции – поддержание АД на уровне, достаточном для жизнедеятельности внутренних органов, в частности для обеспечения почечной фильтрации. Однако в дальнейшем эта приспособительная реакция становится звеном в развитии левожелудочковой недостаточности [15, 17, 21]. Повышение системного АД увеличивает нагрузку на стенки ЛЖ и усугубляет их растяжение и истончение [22, 27, 31]. Увеличение содержания катехоламинов способствует повышению потребности миокарда в кислороде, а в условиях гипоксии дополнительная стимуляция сердечной деятельности обостряет энергетический дефицит, что приводит к истощению возможных ресурсов и дальнейшей дисфункции кардиомиоцитов [31, 32].

Пусковым моментом, приводящим к снижению сократимости и развитию дисфункции ЛЖ в результате ИМ, является «потеря» более или менее обширного участка сердечной мышцы [4, 15, 18, 20]. Есть данные, свидетельствующие, что дисфункция миокарда, проявляющаяся усилением асинхронности его сокращений, наблюдается гораздо раньше структурного ремоделирования сердца. Выраженность функциональных изменений ЛЖ и внутрисердечной гемодинамики в этот период зависит, в первую очередь, не от геометрической трансформации вентрикулярной полости, а от нарушения кинетики в пораженных и интактных сегментах миокарда [6, 12, 16].

В нейрогуморальной регуляции важную роль отводят системе натрийуретических пептидов [26, 27]. В Национальных рекомендациях ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр, 2013), показана связь между тяжестью сердечной дисфункции (прежде всего ЛЖ) и содержанием НУП в плазме, что позволяет

рекомендовать определение концентрации этих пептидов в качестве «лабораторного теста» ХСН [10].

В рамках исследований SAVE, CONSENSUS, CONSENSUS II, The Breathing Not Property Multinational Study (BNP Study), при проспективном наблюдении была отмечена повышенная смертность больных, у которых в остром периоде ИМ был повышен уровень НУП в крови [9, 10, 19, 20]. Прогностическая роль МНУП отмечена при анализе результатов исследования ValHeFT, в которое было включено 4300 пациентов. Смертность от ХСН была наивысшей в группе с уровнем МНУП более 238 пг/мл (32,4%), по сравнению со смертностью тех пациентов, у которых уровень МНУП был ниже 41 пг/мл (9,7%) [4, 15, 21].

Постинфарктное ремоделирование левого желудочка – сочетание повреждения, ранних и поздних механических и нейрогуморальных воздействий, которые приводит к структурной перестройке ЛЖ, характеризующиеся дилатацией полости, истончением стенок, гипертрофией непораженных участков миокарда, миокардиальным фиброзом [5, 15, 32].

Изменение структуры и геометрической формы ЛЖ ведет к нарушению его функции, снижению сократительной способности миокарда, в результате чего развивается систолическая дисфункция ЛЖ; сопровождающаяся снижением ударного объема (УО) и фракции выброса (ФВ) [13, 17, 20]. Миокардиальный фиброз имеет место не только в зоне перенесенного ИМ, но и в интактных участках, что приводит к повышению жесткости миокарда, и способствует развитию диастолической дисфункции ЛЖ [4, 6, 15, 18, 19].

Ю. Н. Беленков и соавт. (2006) считают, что РЛЖ отражает механизмы, как адаптации, так и дезадаптации у пациентов ХСН разной этиологии. Изменения ЛЖ в фазе адаптивного ремоделирования направлены на поддержание компенсации кровообращения, в фазе дезадаптивного – играют самостоятельную, патологическую роль в его декомпенсации, и на этом этапе изменения носят необратимый характер [18, 21].

Таким образом, желудочковое ремоделирование – это динамический процесс, оказывающий регионарное и глобальное влияние на толщину стенки, форму и размер камеры, систолическую и диастолическую функцию ЛЖ в целом [4, 19, 20].

Ведущее значение в патогенезе ХСН отводится и эндотелиальной дисфункции [17]. Известно, что эндотелий регулирует сосудистый тонус, поддерживает проницаемость сосудистой стенки для активного транспорта и обмена различных веществ между кровью и тканями, осуществляет синтез и секрецию цитокинов и факторов роста, тромбогенных и атромбогенных субстанций, продукцию коллагена и протеогликанов для базальной мембраны, окисление липопротеидов в артериальной стенке [4, 12].

Развитие выраженной дисфункции эндотелия при ХСН также обусловлено гиперактивизацией САС и РААС, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. Она заключается в снижении продукции вазодилатирующих и усилении синтеза вазоконстрикторных веществ. Основными факторами, нарушающими ЭФ при ХСН, является дисфункция миокарда, способствующая уменьшению гемодинамической силы напряжения сдвига, нейрогуморальный баланс, гипоксия, хроническое воспаление и интоксикация [5, 7, 40, 164, 228].

Выраженность дисфункции эндотелия при ХСН зависит от факторов риска ССЗ. Под влиянием ряда факторов (ИБС, АГ, АС, гипергликемия, повышенное напряжение гемодинамического сдвига и др.) формируется дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелий зависимых процессов. Данное состояние характеризуется снижением эндотелий зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и повышенной адгезивности эндотелиальной выстилки. Развитие этих нарушений во многом обусловлено снижением биологической активности основного вазодилататора - активности азота (NO), выделяемого клетками азота [7, 16, 30].

Результаты ряда крупных исследований, показавших наличие дисфункции эндотелия у лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности ИБС, постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), ХСН может указывать на неблагоприятное течение заболевания, плохой прогноз, более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертельного исхода [15, 30]. Снижение ЭЗВД, тромборезистентности сосудистой стенки и увеличение выработки эндотелинов могут участвовать в патогенезе ХСН, усугубляя сердечно-сосудистое ремоделирование и увеличивая риск тромботических осложнений [22].

Рассматривая механизмы взаимодействия тромбоцитов с сосудистой стенкой, ученые отмечают, что при ЭД возникает массивное прилипание и агрегация тромбоцитов, которые, активизируясь, выделяют вещества, вызывающие вазоконстрикцию; более выраженная ЭД ведет сосудистому спазму, ишемии и образованию тромбов у больных ХСН. У этих больных несколько повышаются исходные показатели агрегации тромбоцитов: возрастает амплитуда и скорость агрегации [21, 23].

По данным Камиловой У.К. и Авезова Д.К. обследование больных с ХСН, обусловленной ПИКС, показало, что индуцированная АДФ-агрегация тромбоцитов была в 1,2 раза выше, чем у здоровых лиц [4, 13]. У больных с ХСН процесс ремоделирования левого желудочка ассоциируется и с сосудистым ремоделированием, обусловленным дисфункцией эндотелия.

Дисфункция эндотелия у больных ХСН связана с прогрессированием заболевания и характеризуется снижением ЭЗВД, выраженной парадоксальной вазоконстрикцией, достоверным снижением скоростных показателей, усилением секреции гуморального маркера эндотелиальной дисфункции - фактора фон Виллебранда [4, 14].

Необходимо также отметить факторы, которые усугубляют процессы ремоделирования миокарда и сосудов при ХСН, из которых значимыми являются компоненты МС (ИР, АГ, СД, ДЛП, ГТГ) [16, 19].

Ремоделирование сосудов при МС, с одной стороны, является следствием воздействия ИР и компенсаторной гипергликемии, а также повышенного АД на сосудистую стенку, с другой – само по себе ведет к развитию и прогрессированию ИР и АГ [21, 24].

Ремоделирование сосудов состоит из обратимого функционального компонента, обусловленной ЭД и необратимого - атеросклероза в виде генерализованных дегенеративных изменений артериального сосуда [8, 23]. У больных с МС и ИБС индуцирующую роль в прогрессировании играет состояние ИР, которая активизирует процессы свободнорадикального окисления и формирования гликолизированных протеинов [4, 8].

Кроме усугубления гиперхолестеринемии и гиперлипопротеинемии, модифицированные липопротеины оказывают прямое цитотоксическое действие, повреждая эндотелий, стимулируют адгезию моноцитов на его поверхности, взаимодействуют с факторами свертывания, активируя экспрессию тромбопластина и ингибитора активации плазминогена, угнетают продукцию фактора релаксации эндотелия NO [7, 24].

Сочетанное влияние дисметаболических факторов и нагрузки повышенным напряжением гемодинамического сдвига у больных данной категории, вероятно, способно оказывать более выраженное действие эндотелиоциты, нежели изолированное действие этих факторов. Об этом свидетельствуют данные исследования функции эндотелия у больных с ССЗ и МС [23, 25].

Таким образом, новое понимание патогенеза ХСН выдвигает в качестве необходимости выявление более ранних признаков заболевания, т.е. диагностирование СН до возникновения клинических проявлений заболевания и выбор новых системных терапевтических мишеней. Даже выявление начала ухудшения эхокардиографических показателей может оказаться запоздалым для успешного противостояния прогрессированию ХСН. Новые тенденции изучения патогенетического континуума ХСН и успешного лечения данной категории больных являются не только

патогенетические участники компенсаторных возможностей функции сердца, но и дополнительные факторы дисметаболизма, которые в свою очередь приводят к усугублению клинической симптоматики ХСН.

Кардиоренальный синдром как предиктор прогрессирования ССЗ

По данным многочисленных проспективных исследований даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска ССЗ и ССО независимо от других факторов риска. Было показано, что распространенность ССЗ в популяции больных со сниженной функциональной способностью почек на 64% выше, чем у лиц с сохранной функцией. Выявлена независимая обратная связь между СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и увеличением риска смерти, ССО и госпитализации [2, 32]. Частота новых сердечно-сосудистых осложнений составляет 4,8% у больных со 2 стадией ХБП и возрастает почти вдвое при 3-4.

Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов на диализе или у реципиентов почечного трансплантата в десятки раз выше, чем в общей популяции. При ХБП частота выявления гипертрофии ЛЖ и ИБС составляет соответственно около 75 и 40%. У половины пациентов с ХБП и инфарктом миокарда развивается в течение двух лет от начала диализа [2, 22]. Более половины смертей при ХБП связаны с ССЗ [8, 32].

Представления о кардиоренальном синдроме (КРС), которые подразумевают обобщенность механизмов развития ССО ХБП, объясняемую единством факторов риска, во многом обуславливают ухудшение досрочного прогноза у пациентов с АГ, ИБС, ХСН и МС. Особенности функционального состояния почек при ССЗ описаны в научных трудах Даминова Б.Т., Абдуллаева Ш.С. и Сабирова М.А. [2, 25]. Авторы утверждают, что поражение почек при этом может выступать как следствие и компонент

системной сердечно-сосудистой патологии. Ярким примером такого состояния демонстрируется примером атеросклероза и ИБС. К традиционным коррегируемым и общим фактором риска для ССЗ и ХБП относятся также ГТГ, ДЛП, АГ, СД, абдоминальное ожирение, которые являются компонентами МС [2, 26].

Результаты исследований ACCOMPLISH, ADVANCE, ALTITUDE, CARRESS-HF, ONTARGET, ROADMAP, SHARP [8, 11, 26] и некоторых других легли в основу современных национальных и международных рекомендаций по ХБП, ОПП, артериальной гипертензии (АГ), кардиоваскулярной профилактике, нарушениям липидного обмена. ХБП признана независимым фактором риска развития ССЗ и эквивалентом ИБС по риску сердечно-сосудистых осложнений [2, 25].

В многочисленных крупномасштабных международных исследованиях была подтверждена высокая распространенность ХБП, сопоставимая с распространенностью ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета (СД). Результаты изучения прогноза ХБП (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium) продемонстрировали достоверную и самостоятельную связь расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и альбуминурии с общей и сердечно-сосудистой смертностью, прогрессированием ХБП и риском развития острого повреждения почек (ОПП) [10, 25].

ХБП рассматривается как независимый фактор риска развития ССЗ и как эквивалент ИБС по риску осложнений. В соответствии с национальными рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике 2011 г., диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2012 г., пациенты с ХБП (определяемой по рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²) относятся к категории очень высокого риска развития смертельных ССО, что предполагает соответствующую тактику достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) для данной категории риска [25]. Однако представляется, что разделение больных ХБП на категории высокого (СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²) и очень

высокого (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) риска в большей степени отражает современные представления о различном прогнозе больных в зависимости от уровня СКФ [26].

Тесная связь МАУ с сердечно-сосудистыми осложнениями, выявленная многими исследователями, вызвала большой интерес к роли этого показателя как предиктора сердечно-сосудистой смертности. Группа исследователей проекта HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation) убедительно показала, что микроальбуминурия строго ассоциирована с риском развития клинических проявлений ИБС, смертью и развитием сердечной недостаточности [2, 10, 25].

Длительное время единственным проявлением поражения почек при АГ считали гипертонический нефросклероз – прогрессирующий глобальный нефросклероз, начинающийся со структур почечного клубочка. К развитию гипертонического нефроангиосклероза предрасполагают и часто сопутствующие АГ обменные нарушения – СД2 типа и гиперурикемия, сами по себе приводящие к развитию хронических нефропатий.

Абдоминальное ожирение – самостоятельный фактор риска необратимого ухудшения функции почек: рост индекса массы тела (ИМТ) на 10% увеличивает вероятность стойкого уменьшения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в 1,27 раза.

Факторы, приводящие к развитию нефропатий, во многом связаны с особенностями образа жизни, их своевременное и, по возможности, полное устранение – один из основных подходов к глобальной профилактике ХПН [5, 8].

Распространенность нарушения функции почек при ХСН по данным различных исследований колеблется от 25% до 60%. Сочетание ХСН и ХБП описывается термином «хронический кардиоренальный синдром 2-го типа» [12]. Нарушенная функция почек является важнейшим предиктором неблагоприятного прогноза у больных с ХСН наравне с тяжестью ХСН и фракцией выброса ЛЖ. При СКФ <60 мл/мин/1,73 м² 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.

При выраженных нарушениях сократимости миокарда ЛЖ снижение СКФ, как правило, совпадает с появлением другого неблагоприятного маркера – увеличением плазменной концентрации натрийуретических пептидов [28].

Раннее выявление субклинического нарушения функции почек у больных ИБС, постинфарктным кардиосклерозом, осложненным ХСН путем определения уровня ферментурии и СКФ представлены в работах Камилловой У.К. и Расуловой З.Д. [9]. По данным авторов, установленное достоверное повышение уровня ферментов в моче является ранним признаком поражения тубулоэпителиального аппарата почек, и можно считать достоверным предиктором дисфункции почек у больных с ХСН.

Роль почек в патогенезе и развитии ХСН является предметом оживленной дискуссии, остроту которой придает наличие длительного периода латентно протекающей почечной дисфункции [25, 26, 32]. Данное состояние может длиться десятилетиями, постепенно усугубляясь и перерастая в явную патологию, проявляющуюся клиническими маркерами хронической почечной недостаточности (ХПН) и декомпенсацией функции почек. Поэтому клиницистам особенно важно выявить начальный период почечной дисфункции, когда агрессивная тактика назначения лекарственных средств позволяет замедлить процесс деструкции почечного клубочка и изменить дальнейшую судьбу пациента.

Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума

Сердечно-сосудистый континуум — это цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска

(артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), дислипидемии, ожирения, курения и др.) через постепенное возникновение и прогрессирование эндотелиальной дисфункции, атеросклероза, гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ) до развития сердечной недостаточности (СН) и летального исхода [3]. Это сопровождается поражением головного мозга от воздействия факторов риска через развитие энцефалопатии до инсульта, когнитивных нарушений, деменции и летального исхода.

Параллельно этим процессам в большинстве случаев развивается и прогрессирует патология почек от факторов риска, большинство из которых являются общими для сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, через появление альбуминурии различной степени выраженности (уровня А1, А2, А3, А4), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до развития терминальной почечной недостаточности (ПН) и летального исхода [31].

В течение последних 10 лет все чаще говорят о проблеме «двойной эпидемии» сердечной и почечной недостаточности [14], поскольку у многих больных одновременно имеются проявления этих двух клинических состояний, что привело к широкому распространению понятия «кардиоренальный синдром» [4, 19, 23, 28].

Кардиоренальный синдром представляет собой одновременное наличие у больного дисфункции/недостаточности сердца и почек [24, 26]. Первично у больного с кардиоренальным синдромом может быть патология почек, приводящая к развитию ПН, а затем сердечно-сосудистым осложнениям и СН. И, наоборот, первичная патология сердца может приводить к СН, которая может привести к развитию дисфункции и повреждения почек и терминальной ПН [23].

В развитии кардиоренального синдрома (КРС) у больных с СН участвуют гемодинамические нарушения, нейрогуморальная активация, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, воспаление, окислительный стресс, эмболии в сосуды почек и другие механизмы [24].

Гемодинамические механизмы развития кардиоренального синдрома при СН включают в себя снижение сердечного выброса (СВ), развитие венозного застоя и повышение внутрибрюшного давления (ВБД). Долгое время считалось, что основной причиной поражения почек при СН является снижение сердечного выброса (СВ), которое приводит к снижению почечного кровотока, гипоксии, ишемии, повреждению почек и снижению их функциональной способности [28]. Однако при СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и нормальным СВ, как и при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, тоже нередко развивается и острое повреждение почек (ОПП), и хроническая болезнь почки (ХБП) [28]. Следовательно, только снижением СВ, гипоперфузией и ишемией почек объяснить поражение почек у больных с СН невозможно.

Большое значение в развитии снижения функциональной способности почек в последние годы отводят венозному застою и повышению центрального венозного давления (ЦВД). Они приводят к снижению фильтрационного давления в капиллярах клубочков и способствуют снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [10, 11]. Также повышение ЦВД и почечного венозного давления приводит к перерастяжению венул вокруг дистальных отделов нефрона, что способствует компрессии канальцев, повышению давления в канальцах и обратному поступлению фильтрата в интерстиций. Почечный венозный застой может приводить к гипоксии интерстиция, развитию воспаления и повреждению нефронов, ухудшению функции почек, развитию протеинурии и канальцевой дисфункции [8, 13].

Повышение ВБД также взаимосвязано с нарушением функции почек [12]. Даже у здоровых на фоне абдоминальной компрессии с повышением ВБД >20 мм рт.ст. значительно снижалась СКФ [13]. Это можно объяснить сдавлением почечных вен и паренхимы снаружи, что приводит к снижению фильтрационного давления и СКФ [13]. Было показано, что значение повышенного ЦВД и ВБД в снижении СКФ при СН превосходит значение

снижения системного артериального давления (АД), снижения СВ и повышения давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) [11].

Нейроэндокринными механизмами, участвующими в развитии КРС при СН, являются активация ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), симпатoadреналовой системы (САС), избыточная продукция эндотелина, вазопрессина (АДГ) и др. Продукты активации всех этих систем приводят к вазоконстрикции, в т.ч. сужению сосудов почек, и, следовательно, способствуют снижению почечного кровотока, развитию хронической гипоксии, ишемии и повреждения почек со снижением их функциональных способностей [15, 18]. Кроме того, вазоконстрикция приводит к увеличению постнагрузки на сердце, что может способствовать усугублению дисфункции миокарда [11].

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе КРС многообразно. Ангиотензин II усиливает реабсорбцию натрия (Na^+) [11], что способствует задержке воды и развитию отека, что увеличивает преднагрузку на сердце и усугубляет его дисфункцию. Кроме того, ангиотензин II приводит к спазму артериол клубочков, причем сужение выносящих артериол превалирует над сужением приносящих, поэтому на ранних стадиях ХСН, несмотря на снижение почечного кровотока, повышаются почечное перфузионное давление и фильтрационная фракция (ФФ), что способствует сохранению нормальных значений СКФ [11]. С одной стороны, этот механизм способствует поддержанию СКФ. С другой стороны, гиперфльтрация может приводить к повреждению клубочков почек: повышению проницаемости базальной мембраны и потере ее отрицательного заряда. Кроме того, гиперфльтрация способствует снижению гидростатического и повышению онкотического давления в перитубулярных капиллярах. Это приводит к усилению реабсорбции воды и отека, увеличению преднагрузки на сердце и усугублению его дисфункции [11]. При прогрессировании ХСН и дальнейшем снижении СВ

почечный кровоток уменьшается настолько, что снижаются почечное перфузионное давление и ФФ, что приводит к снижению СКФ [14, 25].

Также ангиотензин II за счет повышения внутриклубочкового давления, проницаемости базальной мембраны клубочков и потери ее отрицательного заряда, способствует развитию альбуминурии и протеинурии. Избыточное поступление плазменных белков в просвет канальцев ведет к усилению их реабсорбции клетками эпителия проксимальных канальцев, накоплению белков в цитоплазме клеток канальцев, что, в конечном счете, приводит к набуханию и разрушению лизосом, разрыву базальных мембран канальцев, дисфункции канальцев и поступлению плазменных белков в интерстиций. Это вызывает активацию воспалительных и вазоактивных генов, секрецию медиаторов воспаления.

Они привлекают моноциты и Т-лимфоциты в интерстициальное пространство, что, в свою очередь, ведет к активации фибробластов, синтезу внеклеточного матрикса и развитию интерстициального фиброза и нефросклероза — морфологического субстрата для развития ПН. Активации фибробластов также способствует вазоконстрикция околоканальцевых сосудов с развитием ишемии [6]. Кроме того, ангиотензин II вызывает гиперплазию мезангиальных клеток клубочков, стимулирует продукцию ими трансформирующего фактора роста β , под действием которого увеличивается синтез компонентов внеклеточного матрикса, что приводит к развитию гломерулосклероза [10].

Ангиотензин II усиливает синтез и высвобождение альдостерона [11, 15], который способствует реабсорбции натрия на уровне дистальных канальцев и собирательных трубочек и развитию отечного синдрома [25, 30]. Кроме этого, альдостерон способствует разрастанию соединительной ткани у больных с ХСН, что вносит вклад в развитие почечного фиброза и гломерулосклероза [14].

Активация симпатoadрeналовоy системы (САС) тоже способствует развитию дисфункции почек у больных с ХСН [10]. Активация α -

адренорецепторов в базальной мембране проксимальных канальцев приводит к увеличению реабсорбции натрия и воды [25]. Стимуляция α 1 - адренорецепторов приносящих и выносящих артериол приводит к сужению этих сосудов и, следовательно, снижению почечного кровотока. Стимуляция β 1 -адренорецепторов в клетках юстагломерулярного аппарата увеличивает высвобождение ренина и повышает активность РААС [10, 11].

Другие аспекты нейроэндокринной активации в генезе поражения почек при ХСН: антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин, аргинин-вазопрессин), эндотелины и аденозин, концентрация которых повышается при ХСН, приводят к вазоконстрикции, а, следовательно, к снижению почечного кровотока, а также повышению реабсорбции воды, увеличению преднагрузки на сердце и венозного застоя [30]. Это способствует развитию повреждения клубочков и интерстиция почек [16, 21], снижению СКФ [25]. Т.е., по-видимому, компенсаторные нейрогуморальные механизмы оказываются мало адаптивными в долгосрочном отношении. Вазоконстрикция приводит к развитию ишемии, повреждения структур почек. Задержка натрия и воды почками, опосредованная нейрогуморальной активацией, приводит к прогрессированию дисфункции сердца, а это, в свою очередь, способствует еще большему нарушению функции почек. Замыкается порочный круг, приводящий к прогрессированию ХСН и развитию поражения почек [13].

Неблагоприятному влиянию продуктов нейрогуморальной активации на ранних стадиях ХСН препятствует ряд нефропротективных веществ. К ним относятся эндогенные вазодилатирующие факторы: натрийуретические пептиды (НУП), простагландины E2 и I2, оксид азота [1, 24, 25].

Натрийуретические пептиды: предсердный (пНУП, ANP), мозговой (мНУП, BNP), С-натрийуретический пептид (CNP) и уродилатин, — расширяют приносящие и суживают выносящие артериолы, увеличивая почечный кровоток и СКФ [13, 16]. Также НУП ингибируют реабсорбцию натрия и воды, уменьшают секрецию ренина и альдостерона [11].

На начальных этапах ХСН это способствует сохранению функции почек, но затем, несмотря на выработку НУП, развивается феномен ускользания от его действия. Резистентность к НУП может быть обусловлена снижением поступления натрия к собирательным трубочкам вследствие падения СКФ или увеличения проксимальной реабсорбции натрия [11, 15]. Кроме того, резистентность к НУП может быть связана с его разрушением проксимальными эндопептидазами, в т.ч. неприлизином.

Простагландины E2 и I2, выработка которых компенсаторно увеличивается при ХСН в ответ на увеличение плазменной концентрации сосудосуживающих веществ, оказывают вазодилатирующее действие, увеличивают почечный кровоток и натрийурез [25, 27].

Оксид азота (NO, эндотелий релаксирующий фактор) является еще более сильным вазодилататором, чем простагландины E2 и I2. NO играет важную роль в регуляции объема внеклеточной жидкости почками посредством вазодилатации, натрийуреза и десенситизации механизма тубулоинтерстициальной обратной связи. Показано, что у больных с ХСН может снижаться активность NO-синтазы, что приводит к снижению выработки NO [16]. Дисрегуляция NO считается основным фактором эндотелиальной дисфункции у больных с СН. Keilstein и соавт. показали наличие взаимосвязи между снижением перфузии почек, нарушением NO-опосредованной эндотелиальной вазодилатации и высокой концентрацией эндогенного ингибитора NO-синтазы — асимметричного диметиларгинина — у больных с ХСН [25]. Увеличение активности NADPH-оксидазы под действием ангиотензина II приводит к инактивации NO. Это еще один потенциальный механизм эндотелиальной дисфункции при СН [12]. Кроме того, повышение фактора некроза опухолей (ФНО) при ХСН и ХБП может приводить к снижению активности NO-синтазы и увеличению скорости апоптоза эндотелиальных клеток [17]. Со временем нефропротективное действие НУП, простагландинов и NO истощается, что способствует

прогрессированию нарушений почечной гемодинамики и снижения функционального состояния почек [25, 37, 92, 118].

Окислительный стресс, воспаление, апоптоз. Наряду с гемодинамическими и нейроэндокринными механизмами, основными звеньями, участвующими в развитии поражения почек при СН, являются окислительный стресс, активация системы воспаления и апоптоз [16]. Развитию окислительного стресса может способствовать активация РААС, т.к. ангиотензин II активирует NADPH-оксидазу, которая приводит к формированию активных радикалов кислорода (АРК) [6]. Также, по данным экспериментальных исследований, повышенной продукции АРК может способствовать активация САС [30]. Неблагоприятное воздействие окислительного стресса связано с повреждением кардиомиоцитов, эндотелиоцитов и клеток почечных канальцев [12,17].

Кроме того, АРК приводят к пролиферации клеток внутривисочечных кровеносных сосудов и, следовательно, прогрессированию нарушений кровоснабжения почек, а также запускают проапоптотический каскад в клетках проксимальных канальцев [9, 10]. Окислительные повреждения канальцев и интерстиция препятствуют работе механизмов обратной связи, вовлеченных в секрецию ренина [16]. Это может способствовать усилению активности РААС и ее неблагоприятного воздействия на почки.

Помимо окислительного стресса, к повреждению почек при СН приводит воспаление [14]. В условиях механической перегрузки и ишемии кардиомиоциты способны производить большое количество цитокинов и обеспечивать иммунный ответ [7]. Кроме того, венозный застой увеличивает абсорбцию токсинов в кишечнике, усиливая воспалительный ответ [18]. У больных с ХСН было обнаружено повышение уровней таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок (С-РБ), интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, молекулы клеточной адгезии, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и растворимые рецепторы к нему, в плазме и в миокарде, а также взаимосвязь этих маркеров с тяжестью и прогрессированием заболевания

[17]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов ассоциировано с активацией апоптоза, который наблюдается не только в кардиомиоцитах, но и в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, клетках почечных канальцев и клубочков [8].

К активации системы воспаления также приводят АРК. Они способствуют продукции провоспалительных цитокинов, привлечению и активации лейкоцитов [15]. Кроме того, развитию воспаления способствуют продукты нейрогуморальной активации. Ангиотензин II повышает тканевой уровень активированного ядерного фактора каппа В (NF-κB), индуцирует экспрессию ФНО-α, ИЛ-6, хемоаттрактантного белка моноцитов (MCP-1) [14].

САС тоже может приводить к активации системы воспаления посредством норадреналин-опосредованной продукции цитокинов в печени и сердце и нейропептида Y [16], высокий уровень которого обнаружен у больных с ХСН. Он участвует в длительной вазоконстрикции, действует как фактор пролиферации сосудов, может приводить к усилению гипоксии и активации системы воспаления [19].

Окислительный стресс и воспаление могут способствовать развитию структурных повреждений и фиброза в почках, хотя прямых доказательств этого в настоящее время не достаточно [14].

Другие возможные патогенетические механизмы поражения почек при СН. Эпизоды острой декомпенсации СН тоже рассматриваются как фактор, предрасполагающий к прогрессированию СН и поражению почек [62]. Частота декомпенсаций ХСН независимо взаимосвязана с развитием ХБП [166]. Это обусловлено частым развитием ОПП при ОДСН, которое может не закончиться полным восстановлением структуры и функции почек и, следовательно, может способствовать развитию и последующему прогрессированию ХБП [12].

Еще одним патогенетическим звеном, участвующим в развитии поражения почек при СН, может являться атеросклероз. С одной стороны,

патология почек и снижение их функциональной способности — известный фактор риска развития атеросклероза. С другой стороны, атеросклероз может приводить к нарушению кровоснабжения, повреждению и дисфункции почек и в ряде случаев к ишемической болезни почки. В связи с этим атеросклероз и патология почек могут взаимно усиливать друг друга и способствовать прогрессированию кардиоренального синдрома [17].

В некоторых работах среди механизмов развития дисфункции почек при ХСН также указывается дислипидемия, нарушения коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [11, 12].

Диагностика кардиоренального синдрома у больных с СН.

Для диагностики кардиоренального синдрома 2 типа у больных с ХСН целесообразно пользоваться современными рекомендациями по диагностике и лечению ХБП [21]. ХБП необходимо диагностировать у всех больных при наличии 1 или более маркеров повреждения почек в течение 3 месяцев и более, независимо от величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и/или у больных со значениями СКФ <60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 месяцев и более, независимо от наличия маркеров повреждения почек. Временной диапазон «3 месяца и более», в течение которого должны присутствовать снижение СКФ или маркеры поражения почек, обусловлен тем, что острые варианты дисфункции почек в течение этого срока завершаются выздоровлением или приводят к появлению признаков ХБП. Использование в качестве критерия диагностики снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² связано с тем, что такое снижение СКФ соответствует потере 50% массы действующих нефронов, что является клинически значимым.

Для расчета СКФ необходимо использовать самую современную и точную формулу СКД-ЕРІ. Расчеты можно производить с помощью on-line калькулятора National Kidney Foundation, представленного на сайте http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator. В соответствии с современными рекомендациями по ХБП, по степени снижения СКФ выделяют 5 стадий поражения почек [9, 21].

К маркерам повреждения почек, наличие которых необходимо учитывать при диагностике ХБП, относятся:

1. Альбуминурия/протеинурия (экскреция альбумина с мочой (ЭАМ) ≥ 10 мг/24ч или отношение альбумин/креатинин мочи ≥ 10 мг/г (≥ 1 мг/ммоль)
2. Изменения мочевого осадка: эритроцитурия (гематурия), цилиндринурия, лейкоцитурия (пиурия)
3. Канальцевая дисфункция: глюкозурия в отсутствии гипергликемии, фосфатурия и др.
4. Гистологические изменения при биопсии почки (специфичные признаки заболевания почек, нефросклероз)
5. Структурные изменения при визуализирующих методах исследования (аномалии развития почек, кисты, гидронефроз, изменения размеров почек, истончение коркового слоя, уменьшение корковомедуллярного соотношения, увеличение эхогенности паренхимы)
6. Трансплантация почки в анамнезе [21].

Для диагностики ХБП маркер повреждения почек должен быть выявлен минимум 2 раза с интервалом в 3 месяца или более. Гистологические изменения в почках или необратимые структурные изменения при визуализирующих методах исследования могут быть выявлены однократно [21]. Количественное определение ЭАМ (альбуминурии) необходимо производить в суточной моче или в первой утренней порции мочи с определением отношения альбумин/креатинин. В соответствии с современными рекомендациями выделяют 5 уровней альбуминурии [20]:

- A0 — оптимальная альбуминурия: < 10 мг/сут, или мг/г креатинина;
- A1 — повышенная альбуминурия, ранее называвшаяся высокой нормальной, альбуминурия: 10-29 мг/сут, или мг/г креатинина;
- A2 — высокая альбуминурия, ранее называвшаяся микроальбуминурией: 30-299 мг/сут, или мг/г креатинина;
- A3 — очень высокая альбуминурия, ранее называвшаяся макроальбуминурией/протеинурией: 300-1999 мг/сут, или мг/г креатинина;

A4 — нефротическая альбуминурия: ≥ 2000 мг/сут, или мг/г креатинина [9, 21].

Распространенность снижения СКФ у больных с СН

Согласно Национальному регистру больных с ОСН и ОДСН ADHERE [32], который включает около 100 000 пациентов различного возраста и с различной сопутствующей патологией, госпитализированных в 270 стационаров США, средняя СКФ, рассчитанная по формуле Кокрофта-Голта, составила 48,9 мл/мин/м² у мужчин и 35,0 мл/мин/м² у женщин [27].

Согласно информационной системе Medicare, снижение рассчитанной по формуле MDRD СКФ < 60 мл/мин/1,73м² выявлялось у 60,4% пациентов, находившихся на стационарном лечении с диагнозом ХСН [12]. По данным Bruch и соавт., СКФ MDRD ниже 60 мл/мин/1,73м² в течение 3 месяцев отмечалась у 50,2% больных с ХСН [11]. В исследовании de Silva и соавт. СКФ MDRD < 60 мл/мин была у 57% больных [18]. В других исследованиях распространенность снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73м² среди больных, госпитализированных в стационары с ОДСН, также составляла 50-70% [11].

При ретроспективном анализе баз данных крупных клинических исследований CONSENSUS, SOLVD, DIG, CIBIS-II, COMET, CHARM, CARE-HF выявлено, что снижение клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта-Голта, или снижение СКФ, рассчитанной по формуле MDRD, < 60 мл/мин/1,73м² выявлено у 32-50% больных с ХСН [25].

По данным российских исследователей, снижение СКФ MDRD < 60 мл/мин/1,73м² было выявлено у 77,1%, ХБП различных стадий — у 90,3% больных с ХСН с низкой ФВ ЛЖ [15].

В крупном популяционном исследовании NHANES III было показано, что среди населения США в возрасте старше 20 лет 1 стадия ХБП была у 3,3%, 2 стадия — у 3,0% и 3 стадия — у 4,3% населения [30, 31]. Очевидно, что распространенность снижения СКФ у больных с ХСН во много раз превышает таковую в общей популяции.

Новые биомаркеры функции и повреждения почек

К новым маркерам дисфункции и повреждения почек относятся цистатин С (CysC), желатиназасвязанный липокалин нейтрофилов (NGAL), молекула повреждения почек 1 (KIM-1), N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза (NAG), квесцин 6 [17]. Во многих исследованиях уровни этих маркеров были умеренно повышены у больных с ХСН по сравнению с группой контроля, даже у пациентов с нормальной СКФ [12].

Цистатин С представляет собой ингибитор сериновых протеаз с низкой молекулярной массой (13кДа), который высвобождается из различных ядродержащих клеток с относительно постоянной скоростью, свободно фильтруется клубочками, не секретируется, немного реабсорбируется. В отличие от креатинина и азота мочевины крови, не зависит от потребления белка, мышечной массы и катаболических процессов [13]. Предполагалось, что цистатин С сыворотки окажется более чувствительным маркером нарушения клубочковой фильтрации, чем креатинин [10]. Однако цистатин С не показал специфичности в отношении функции почек. Его уровень изменяется с возрастом [15], может зависеть от иммуносупрессивной терапии [8], наличия СД, функции щитовидной железы.

Для повышения его диагностической ценности разработаны формулы для расчета СКФ, основанные на концентрации этого вещества, а также его в сочетании с креатинином.

Недавно было показано, что цистатин С крови является независимым предиктором смертности, трансплантации сердца и госпитализаций по поводу СН [167]. Была выявлена взаимосвязь цистатина С крови с повреждением миокарда, уровнем NT-pro-BNP и дисфункцией желудочков [10]. Взаимосвязи уровня цистатина С с продолжительностью госпитализаций у больных с ИБС, ХСН и ОСН не выявлено [13]. Однако пациенты с повышением уровня цистатина имели повышенный риск смерти и смерти/повторных госпитализаций [14]. Причем цистатин показал себя как предиктор, более сильный, чем привычные маркеры функции почек [10]. При

комбинации цистатина С с NT-Pro-BNP предсказательная ценность увеличивалась [13].

Еще одним новым маркером повреждения почек является липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL). Это белок с молекулярной массой 25 кДа, вырабатывается и секретируется иммунными клетками, гепатоцитами и клетками почечных канальцев при различных патологических состояниях [15]. Экспериментальные и клинические исследования показали, что экспрессия NGAL повышается в сердце при СН и миокардите, а также в атеросклеротических бляшках. В клинических исследованиях уровень NGAL в крови и моче коррелировал с креатинином или СКФ, а также с клиническими и биохимическими маркерами (например, НУП) и в некоторых, но не во всех, исследованиях — с тяжестью СН [6]. Уровень NGAL крови также был взаимосвязан с повышением смертности и частоты госпитализаций по поводу СН [4].

Аналогичные результаты опубликованы для KIM-1 и NAG. KIM-1 — гликопротеин, экспрессируемый проксимальными канальцами при повреждении почек. Его называют «почечным тропонином». Его наличие у больных с СН и его корреляция NT-proBNP свидетельствуют о том, что повреждение почек присутствует у многих больных с тяжелой СН [5, 9]. Уровень KIM-1 в моче повышается по сравнению с контролем при клинически явной СН [10]. Уровни KIM-1 и NAG коррелировали с тяжестью СН и являлись предикторами общей смертности и госпитализаций по поводу СН [13].

Квесцин 6 (QuiescinQ6, QSOX1) — белок, участвующий в образовании дисульфидных мостиков. По результатам широкомасштабных геномных исследований, он (наряду с BNP) оказался связанным с ОДСН. В настоящее время ведется изучение его биологического значения и целесообразности клинического использования [10].

Почечная гемодинамика

Ранней диагностике КРС у больных с ХСН могут способствовать визуализирующие технологии [16]. Почечная гемодинамика может исследоваться с помощью дуплексного сканирования почечных артерий [2]. При этом у больных с ХСН по сравнению с нормой выявляется снижение пиковой систолической (V_{ps}) и конечной диастолической скоростей (V_{ed}) кровотока [17], повышение пульсационного (PI), резистивного (RI) индексов, систоло-диастолического соотношения (S/D), снижение показателей объемного почечного кровотока [11, 17].

Изменения параметров почечной гемодинамики у больных с ХСН могут быть связаны с отеком интерстициальной ткани и изменениями внутрпочечного сосудистого русла, такими как гиалиноз почечных артериол и фибропластическое утолщение интимы мелких артерий [13], которые характерны для нефросклероза, развивающегося при тяжелой ХСН. Нарушения почечной гемодинамики у больных с ХСН сходны с изменениями, выявляемыми при патологии почек другой этиологии. Это может быть обусловлено общностью механизмов, лежащих в основе нарушений почечной гемодинамики при этих заболеваниях, что определяет общность подходов к нефропротекции [10, 14, 17].

Допплерографические характеристики почечного кровотока у больных с ХСН взаимосвязаны с общепризнанными проявлениями дисфункции почек: концентрацией креатинина в сыворотке крови, СКФ и ЭАМ [14, 17]. Аналогичная взаимосвязь между показателями доплерографии на различных уровнях почечного артериального дерева с концентрацией креатинина в сыворотке крови, клиренсом креатинина и СКФ показана у больных с гипертонической болезнью и ХПН на фоне хронического гломерулонефрита, СД и хронического пиелонефрита [14].

По мнению В. Krumme, внутрпочечные индексы сопротивления, являются не столько специфическими маркерами повреждения почек, сколько комплексным показателем податливости, пульсации и периферического сопротивления всего артериального сосудистого русла.

Изменение податливости и периферического сопротивления артериального сосудистого русла сопровождается аналогичными изменениям в сосудах почек, что вносит вклад в снижение СКФ и повышение ЭАМ [10].

Таким образом, кардиоренальный синдром является закономерной и неотъемлемой частью кардиоренального континуума. Возможно, он является лишь малым звеном кардиоренально-метаболической оси [12]. Кардиоренальный синдром представляет собой развитие хронической болезни почек у больных с хронической и острого почечного повреждения у больных с острой сердечной недостаточностью.

Кардиоренальный синдром может быть диагностирован у 32-90,3% больных с СН. Нарушение функции почек оказывает неблагоприятное прогностическое значение: приводит к повышению смертности больных с СН. Необходимо своевременно диагностировать наличие кардиоренального синдрома и учитывать это при ведении больных с СН. Необходимо дальнейшее изучение способов профилактики развития и предотвращения прогрессирования поражения почек у больных с сердечной недостаточностью, на которое должны быть направлены усилия мультидисциплинарной команды.

Современные подходы к лечению ХСН при метаболическом синдроме

ХСН является наиболее частым исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний. В развитых странах на лечение данной патологии расходуется до 1-2% всех средств здравоохранения. Примерно 70% от этой суммы идет на оплату лечения больных в условиях стационара [18, 19]. Так, например, во Франции лечение сердечной недостаточности требует 7 млрд. французских франков ежегодно [20].

В странах Северной Европы ежегодно прибавляется до 3 тыс. новых случаев ХСН на миллион населения и до 8 тысяч случаев госпитализации по

поводу ХСН на миллион населения в год [10, 18]. Низкая выживаемость и высокие затраты на стационарное лечение делают актуальной оптимизацию лечения больных с сердечной недостаточностью [10, 21, 23]. При этом следует учитывать не только эффективность и безопасность лекарственных препаратов, но и экономическое обоснование их назначения.

Современное ведение больных с ХСН, кроме решения непосредственной задачи устранения клинических симптомов, направлено на предупреждение новых декомпенсаций, улучшение качества и увеличение ожидаемой продолжительности их жизни, экономию затрат, связанных с оказанием специализированной помощи [17].

Крупномасштабные рандомизированные исследования, проведенные за последние десятилетия, позволили оценить применение различных групп лекарственных препаратов при лечении ХСН, оценить не только клиническую эффективность препаратов, но и их безопасность, влияние их на качество и продолжительность жизни больных, снижение риска развития внезапной смерти, снижение риска развития различных осложнений, снижение числа госпитализаций, и пересмотреть подходы к лечению ХСН [28].

Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ). Основой современного лечения ХСН является применение препаратов, оказывающих модулирующее действие на повышенную активность нейрогормональных систем, в частности ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (иАПФ) [30]. Основные позиции по применению иАПФ в лечении ХСН: иАПФ показаны всем больным ХСН со сниженной ФВ ЛЖ; иАПФ улучшают клиническую симптоматику, качество жизни (КЖ), замедляют прогрессирование болезни, снижают заболеваемость и улучшают прогноз больных ХСН, а также предотвращают наступление клинически выраженной декомпенсации, т. е. позволяют решить все шесть задач при достижении цели, что означает успешное лечение ХСН; эти препараты эффективны от самых начальных стадий ХСН, включая

бессимптомную дисфункцию ЛЖ, до самых поздних стадий декомпенсации; чем раньше начинается лечение, тем больше шансов на успех и продление жизни пациентов; не назначение иАПФ не может считаться оправданным и ведет к сознательному повышению риска смерти декомпенсированных больных [11, 12].

Максимальная информация по лечению ХСН иАПФ была получена в серии классических исследований с эналаприлом (CONSENSUS; SOLVD, VHeFT), лизиноприл (ATLAS) и рамиприл (APRES), поэтому неслучайно, что эти препараты наиболее часто применяются при терапии ХСН [17]. Вместе с тем, для отечественных специалистов доступны иАПФ, не обладающие резко выраженным гипотензивным действием при приеме первой дозы, например, периндоприл.

По данным исследования IMPROVEMENT HF и PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study) было проведено в 172 центрах 10 стран (Австрия, Бельгия, Китай, Франция, Италия, Ирландия, Япония, Новая Зеландия, Швеция и Великобритания) изучена целесообразность и эффективность активного антигипертензивного лечения на основе периндоприла при уменьшении риска возникновения повторного инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений [16].

Эффективность АПФ ингибиторов при ХСН обуславливается также их нефропротективным действием. Результаты исследования Камиловой У.К. показали, что шестимесячное лечение больных ХСН ФК I-III, обусловленной ПИКС с включением лизиноприла и эналаприла увеличивает СКФ и достоверно уменьшает уровень ферментурии, способствует улучшению состояния тубулоэпителиальной системы почек и обладает нефропротективным эффектом [16].

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EUROPA (The European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), результаты которого впервые были представлены на конгрессе Европейского общества кардиологов в

сентябре 2003 г., участвовало более 12000 пациентов с документированной ИБС (перенесенный ИМ, аортокоронарное шунтирование - АКШ либо стеноз коронарной артерии > 70%); было задействовано более 400 центров из 24 стран Европы [28].

Примечательно, что лишь небольшая часть пациентов в исследовании EUROPA имела дополнительные помимо ИБС состояния, влияющие на прогноз (АГ, сахарный диабет). Это придает дополнительную ценность результатам исследования, так как подтверждает эффективность Престариума в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий у лиц с документированной ИБС независимо от наличия или отсутствия дополнительных факторов риска [20].

В другом исследовании PREMI с участием 1100 пациентов оценивается возможность применения периндоприла при ИМ без систолической дисфункции ЛЖ. Основанием для выбора периндоприла при проведении современных крупномасштабных исследований послужили веские и хорошо документированные научные аргументы - эффективный 24-часовой контроль АД, мощное воздействие на функцию эндотелия и сердечно-сосудистое ремоделирование, а также на фибринолитические процессы и течение атеросклероза. в отношении развития застойной ХСН и артериальной гипотонии наиболее безопасным является периндоприл (протокол PREMI) [27, 30].

По данным проведенных исследований, ингибитор АПФ – периндоприл способен улучшить углеводный, липидный обмен, повышать чувствительность тканей к инсулину, обладает нефропротекторным действием. Благодаря исследованиям PEP-CHF (The Perindopril for Elderly People with Chronic Heart Failure) [27] периндоприл является наиболее изученным и АПФ при СН - систолической дисфункцией ЛЖ (СД ЛЖ). прием препарата сопровождается улучшением ФК ХСН и уменьшением количества госпитализаций. В связи с этим применение периндоприла при лечении ХСН обусловленной постинфарктным кардиосклерозом с сопутствующими

компонентами метаболического синдрома оправдано, а его комбинация с бета адреноблокаторами, АМКР и статинами позволяет надеяться на снижение эффектов каждого компонента МС, что увеличит безопасность и эффективность терапии ХСН при МС [28].

Антагонисты рецепторов к АП. Появление второго класса блокаторов РААС – селективных антагонистов рецепторов к АП (АРА) произошло уже после укрепления иАПФ на позициях основных средств лечения декомпенсации [19]. В исследовании NEAAL [28], впервые сравнивалось эффективность различных дозировок АРА в лечении ХСН [18]. Данное исследование доказало, что только оптимальные дозы блокаторов РААС позволяют рассчитывать на улучшение прогноза больных ХСН. В дальнейшем все клинические исследования доказывали лишь то, что АРА не уступают иАПФ в лечении ХСН [32].

Антипротеинурическая эффективность валсартана при АГ и СД2 типа получила подтверждение в японском открытом сравнительном исследовании SMART, VALUE и the MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan (MARVAL) [18, 19]. Доля пациентов, у которых отмечена ремиссия или регрессия МАУ, была достоверно больше в группе валсартана в сравнении с амлодипином. Поэтому БРА рекомендованы для использования у пациентов с АГ на фоне метаболического синдрома [15, 17].

Главной доказательной базой являются результаты трех исследований, вошедших в программу CHARM, в которых изучалась эффективность и безопасность применения АРА кандесартана у пациентов с ХСН и сниженной или сохранной ФВ ЛЖ по рекомендациям ЕОК, ОССН стандартно рекомендуются для лечения ХСН при непереносимости иАПФ [21, 28]. Однако по результатам исследования RESOLVD и SPICE не удалось обнаружить каких-либо преимуществ АРА-кандесартана перед ингибитором АПФ - эналаприлом у больных с систолической дисфункцией левого желудочка [29]. В настоящее время ожидаются результаты исследования

фазы III I-PRESERVE, в которых изучаются эффективность и безопасность ирбесартана у больных с СН [12, 30].

Таким образом, по предварительным результатам, АРА способны улучшать прогноз у больных с хронической СН, особенно при непереносимости ингибиторов АПФ.

Активность РААС может подавляться за счет влияния на ее другие звенья. На стадии II клинических исследований для лечения хронической СН находится активный **ингибитор ренина** для приема внутрь – алискирена фумарат [6, 8, 15]. В фазу I контролируемых клинических исследований было показано, что препарат при разовом и курсовом введении ингибирует РААС у здоровых добровольцев. Максимальное снижение активности ренина плазмы наблюдалось через 1 ч после приема препарата и продолжалось 24 ч. При курсовом введении выраженность указанного эффекта не уменьшалась. Уровни ангиотензина I и ангиотензина II плазмы снижались. В клиническом исследовании фазы II было продемонстрировано, что по частоте развития нежелательных явлений изучаемое ЛС сравнимо с лозартаном [6, 10, 18].

Бета-адреноблокаторы. Согласно Европейским и Российским рекомендациям при лечении ХСН показано назначение бета-адреноблокаторов (БАБ), как нейрогуморальных модуляторов [4, 22]. К настоящему времени завершено более 30 плацебо-контролируемых исследований, которые доказали способность некоторых β -АБ - увеличивать продолжительность жизни, оказывать благоприятное влияние на нарушения гемодинамики и функциональный статус у больных ХСН различной этиологии при длительном применении. БАБ могут снизить сократительную способность миокарда в начале терапии (первые две недели), поэтому необходим контроль в течение периода достижения «целевой» дозы БАБ, но длительная терапия при ХСН не приводит к снижению сердечного выброса (СВ), а наоборот способствуют его увеличению [4, 21].

Наиболее убедительные доказательства высокой эффективности бета адреноблокаторов представлены результатами крупных исследований т.к.

MERIT-HF, CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study), CIBIS-II (1999), CIBIS-III, SENIORS и НЕМЕЗИДА, OPTIMIZE-HF, B-CONVINCED [29]. В плацебо-контролируемых исследованиях COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study, 2000), CHAPS (Carvedilol Heart Attack Pilot Study), в двойном слепом рандомизированном исследовании CAPRICORN, COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial), CIBIS-II, MERIT-HF, SENIORS и CHRISTMAS (Carvedilol Hibernating Reversible Ischaemia Trial Marker of Success, 2001) подтверждено тормозящее влияние карведилола на постинфарктное ремоделирование и практически одинаковое снижение риска смерти больных ХСН [29].

β -адреноблокаторы, доказавшие свою эффективность в ССС и улучшением качества жизни (КЖ) больных ХСН, часто ограничиваются у больных с СД₂ из-за негативного влияния на углеводный и липидный обмен. Исследования GEMINI (Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives) и НОМА (homeostasis model of assessment) также подтвердили положительный эффект селективных β -адреноблокаторов в отношении контроля гликемии, чувствительности к инсулину, микроальбуминурии и массы тела [24, 26]. Установлены супрессивные влияния селективного β -адреноблокатора – бисопролола, β_1 -адреноблокатора – метопролола и α_1 , β_1 , β_2 -адреноблокатора карведилола на уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови у больных с ИБС, ХСН обусловленной постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) [25, 30].

Ивабрадин. Ивабрадин – селективный блокатор I_f -токов в клетках синусового узла, обладает выраженным антиангинальным эффектом, не уступающим БАБ [10, 14, 16]. По мнению экспертов ОССН, в полном соответствии с критериями и результатами исследования SHIFT ивабрадин должен быть назначен больным ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ <40% и синусовым ритмом, ЧСС >70 уд/мин в дополнение к основной терапии (в том числе

БАБ) для снижения риска суммы смертей плюс госпитализаций из-за обострения ХСН [1, 21].

Важной страницей в изучении эффектов ивабрадина явилось исследование BEAUTIFUL, включившее около 11 тыс. пациентов с ИБС и ФВ ЛЖ <40%, среди обследованных 84% пациентов имели симптомы ХСН II–III ФК в момент включения в исследование. Было доказано, что применение комбинации ивабрадина с β -АБ у больных ХСН и средней исходной ЧСС 78 уд/мин снижало достоверно риска смерти и обострений ХСН [22, 30] (риск последних был на 16% меньше на фоне лечения ивабрадином).

Данные полученные в выше описанных исследованиях, свидетельствуют о том, что ивабрадин занимает важное место в лечении пациентов с СН, однако не является заменой β -адреноблокаторам. Рассматривать возможность назначения ивабрадина следует только у больных, имеющих ЧСС в покое более 70 в 1 мин и принимающих максимально переносимую дозу β -адреноблокаторов [1, 17, 26].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Способность антагонистов альдостерона замедлять темпы ремоделирования миокарда показана в клинических и многоцентровых рандомизированных исследованиях. Исследование RALES Mortality Trial (The Randomised ALdactone Evaluation Study, 1998) было досрочно приостановлено после того, как была обнаружена значительно более низкая смертность в группе больных с III-IV ФК ХСН, леченных низкими дозами спиронолактона, по сравнению с контрольной группой. Смертность от сердечных причин снизилась на 31%, а госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН - на 36%. Данное исследование наиболее объективно подтвердило безопасность и хорошую переносимость лечения при сочетании спиронолактона с традиционной терапией ХСН, эффективность полной блокады РААС в лечении больных [1, 26].

Ситуация также изменилась с появлением в клинической практике нового высокоселективного АМКР эплеренона, не оказывающего влияния на андрогеновые и прогестероновые рецепторы и не вызывающего гинекомастии, нарушений менструального цикла и реже провоцирующего ухудшение функции почек и гиперкалиемию в сравнении со спиронолактоном. Специальное исследование EPHESUS и EMPHASIS–HF продемонстрировало преимущества эплеренона в длительной терапии ХСН, снижая на 42% риск повторных госпитализаций в связи с обострением декомпенсации [15, 26].

Важными свойствами АМКР является способность уменьшать выраженность фиброза миокарда, что сопровождается блокадой ремоделирования сердца. Длительное лечение эплереноном, начатое в первые 3-14-е сут инфаркта миокарда у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка (<40%) и клиническими признаками недостаточности кровообращения и/или сахарным диабетом, в добавление к стандартному лечению - аспирином, БАБ, иАПФ - снижало смертность от всех причин и предотвращало сердечно-сосудистые осложнения [10, 16].

Диуретики. Мочегонные препараты, несмотря на положительное клиническое действие и способность к объемной разгрузке сердца, обладают двумя основными негативными свойствами — они активируют нейrogормоны, способствующие прогрессированию ХСН (прежде всего РААС), и вызывают электролитные нарушения. Поэтому мочегонные препараты нельзя отнести к патогенетически обоснованным средствам лечения ХСН, но они остаются необходимым компонентом в лечении [18, 19, 31].

В российском многоцентровом исследовании ДУЭЛЬ торасемид превосходил фуросемид в скорости достижения компенсации, максимуме эффекта и вызывал минимальное количество побочных эффектов, в том числе метаболических и электролитных [9, 15]. В исследовании TORIC торасемид продемонстрировал способность лучше влиять на прогноз

больных ХСН, что делает этот современный мочегонный препарат средством выбора, в особенности при длительном лечении клинически выраженной декомпенсации [19, 32].

Ингибиторы рецепторов ангиотензина-неприлизина. В новых рекомендациях по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (ЕАК 2016) представлены данные о новом терапевтическом классе препаратов, действующий на РААС и систему нейтральных эндопептидаз (ARNI). Первый препарат из этой группы— LCZ696, вещество, которое состоит из фрагментов валсартана и сакубитрила (ингибитора неприлизина) [1, 11, 15, 16, 28].

Благодаря ингибированию неприлизина замедляется разрушение NP, брадикинина и других пептидов. Циркуляция высоких концентраций ANP и BNP вызывает физиологические эффекты через связывание со своими рецепторами и повышенную выработку циклического гуанозинмонофосфата, тем самым повышая диурез, натрийурез, вызывая расслабление миокарда и препятствуя процессам ремоделирования. Кроме того, ANP и BNP являются ингибиторами секреции ренина и альдостерона. Избирательная блокада рецепторов ангиотензина II (подтип AT1) уменьшает вазоконстрикцию, задержку натрия и воды и гипертрофию миокарда [16].

Последние исследования показали долгосрочное влияние сакубитрила/валсартана по сравнению с иАПФ (эналаприл) на уровень заболеваемости и смертности на амбулаторных пациентах, имеющих симптоматическую СН-нФВ ФВ $\leq 40\%$ (этот параметр был изменен на $\leq 35\%$ в течение исследования), повышенный уровень NP в плазме (BNP ≥ 150 пг/мл или NT-про BNP ≥ 600 пг/мл или, если они были госпитализированы по поводу СН в течение предшествующих 12 месяцев [28].

Несмотря на превосходство сакубитрила/валсартана над эналаприлом, в исследовании PARADIGM-HF сохраняются вопросы безопасности применения данного препарата в клинической практике. Симптомная гипотензия чаще наблюдалась в группе пациентов, принимающих

сакубитрил/валсартан (у пациентов в возрасте от 75 лет, у 18% обследуемых) [16, 28].

Таким образом, сакубитрил/валсартан рекомендован пациентам с СН-нФВ, которые соответствуют этим параметрам, а также необходима оценка безопасности в долгосрочной перспективе.

Статины. Статины, как известно [9, 19], являются не только мощными липидоснижающими препаратами, но и имеют многочисленные плеiotропные эффекты: противовоспалительный, антипролиферативный, антиоксидантный, а также улучшение функции эндотелия [12, 18]. Кроме того, полезными при ХСН могут оказаться выявленные у статинов свойства подавлять активность симпатической нервной системы, ангиотензиновых рецепторов, положительно влиять на гибернирующий миокард [11, 28], способствуют улучшению функции эндотелия сосудов, обратному развитию гипертрофии ЛЖ и предупреждают его ремоделирование, а также подавляют избыточную активацию симпатoadреналовой и РААС [11, 12, 14].

В свете современных взглядов на патогенез ХСН, применение статинов в составе комплексной терапии представляет большой интерес. В рекомендациях по лечению ХСН статины отнесены к разряду дополнительных лекарственных средств с уровнем доказанности В. Это означает, что эффективность и безопасность этих препаратов в связи с недостаточным количеством крупных рандомизированных исследований требует уточнения [1, 9, 21].

Реализация идеи применения статинов при ХСН связана с рядом проблем, которые подробно обсуждаются как в зарубежной, так и в отечественной литературе. Суть их сводится к вероятности ухудшения течения ХСН на фоне лечения гиполипидемическими средствами в связи со снижением уровня холестерина [13, 17].

Однако на сегодняшний день имеются данные, свидетельствующие о перспективности применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы при ХСН. Установлено, что статины обладают свойством снижать частоту новых

случаев сердечной недостаточности. Резерв коронарного кровотока значительно связан и обратно пропорционален уровню холестерина [2, 11]. Кроме того, на фоне гиполипидемической терапии отмечено улучшение коронарного кровотока [15, 25].

Улучшение эндотелий–зависимой вазомоторной функции сосудов за счет активации эндотелиальной NO–синтазы (eNOS) является хорошо изученным эффектом статинов [16]. Статины увеличивают биодоступность NO за счет стабилизации мРНК eNOS, уменьшения продукции активных форм кислорода, снижения уровня кавеолина–1 и препятствования транслокации Rho–белка к клеточной мембране, где он оказывает отрицательное действие на активность eNOS [17]. Кроме того, статины увеличивают активность Akt–протеинкиназы и экспрессию белка теплового шока (HSP–90), таким образом увеличивая активность eNOS. Помимо активации eNOS, статины снижают продукцию мощного вазоконстрикторного фактора эндотелина–1 [22]. Также у пациентов с коронарным атеросклерозом статины блокируют вазоконстрикторный эффект АТ II [18].

Помимо РААС, статины также регулируют активность САС. При дилатационной кардиомиопатии на фоне терапии статинами снижается активность САС и замедляется развитие декомпенсации. Статины ингибируют активацию бета–адренорецепторов и замедляют процессы апоптоза [9, 15, 19]. За счет блокирования синтеза мевалоновой кислоты статины уменьшают интенсивность процессов фиброза и гипертрофии миокарда [7, 12].

Показано, что терапия статинами снижает частоту возникновения мерцательной аритмии, являющейся независимым отрицательным прогностическим фактором у пациентов с ХСН [18]. Показано, что розувастатин и аторвастатин способны снижать уровень активации тромбоцитов, антитромбина III и V фактора [7, 11, 12].

В исследовании 4S симвастатин сократил риск частоты новых случаев недостаточности кровообращения на 19%, в исследовании «Защита сердца» (HPS), выполненном в Великобритании — на 30%, а правастатин — в исследовании CARE — на 21% и на 33% в исследовании WOSCOPS [24]. Это значит, что при длительном приеме статины обладают свойством уменьшать дисфункцию миокарда, поддерживать нормальную морфологию и насосную функцию миокарда, сохранять гемодинамику на удовлетворительном уровне без развития застойной сердечной недостаточности [12, 23].

Анализ исследования OPTIMAAL, SCD-HeFT, PROSPER и ретроспективном исследовании Val-HeFT, ELITE II также продемонстрировали снижение смертности (на 26,1%) на фоне терапии статинами у пациентов с ХСН, развившейся после острого инфаркта миокарда [11, 18]. При дополнительном анализе исследования PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation), целью которого являлась оценка влияния терапии статинами на смертность 1153 пациентов с тяжелой ХСН (III–IV ФК, ФВ <30%) ишемической и неишемической этиологии отмечено, что прием статинов ассоциировался со снижением смертности на 62% [18, 25].

Учитывая обратную взаимосвязь между уровнем холестерина и смертностью больных ХСН, описанную у пациентов, не принимавших статины, можно предположить, что влияние статинов на смертность больных объясняется более выраженной гиперхолестеринемией до начала лечения (что во многих исследованиях не оценивалось). Кроме того, большинство пациентов, получавших статины во время исследования, принимали их и до его начала [9, 12, 24].

В то же время результаты мета-анализа трех разных исследований, посвященных первичной профилактике, не показали значительного эффекта статинов в отношении частоты развития ФП. Сюда может быть добавлен дополнительный анализ данных исследования GISSI-HF, представленный в клиническом обзоре Европейского кардиологического общества [27]. По его

результатам розувастатин (по сравнению с плацебо) снижает, хотя и незначительно, частоту развития ФП с 16% до почти 14% у больных с СН. После многомерного анализа с учетом различных факторов-поправок разница стала статистически значимой в пользу розувастатина, хотя антиаритмический эффект его невелик. Строго говоря, исследование GISSI-NF не было первично-профилактическим, так как около 15% пациентов имели ФП до начала исследования, а у прочих пациентов могла быть бессимптомная форма ФП, не обнаруженная первичным обследованием при включении в исследование [29].

Результаты клинического испытания гипохолестеринемического и гиполипидемического препарата Crestor (rosuvastatin), представленные на собрании Американской ассоциации кардиологов (АНА) в Орландо (исследование CORONA), оказались неутешительными. Препарат не показал статистически значимых результатов в снижении показателей смертности среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [23]. В настоящее время препарат применяется для профилактики и лечения атеросклероза [18, 19, 31].

Метформин. В настоящее время единственным бигуанидом, снижающим инсулинорезистентность, является метформин [10, 14, 19]. По данным исследования, макрососудистые осложнения преобладают у пациентов с СД и являются ведущей причиной смертности. Накапливаются доказательства того, что длительная терапия метформином снижает развитие сердечно-сосудистых осложнений. По данным исследований UKPDS и ACCORD, у пациентов с СД 2 типа и сопутствующими ССЗ, которые для достижения нормогликемии получали интенсифицированную гипогликемическую терапию, наблюдалось снижение риска развития инфаркта миокарда на 33% и снижение смертности, связанной с диабетом, на 30% по сравнению с пациентами, соблюдавшими диету в период наблюдения [10, 22].

Сердечную недостаточность рассматривают как относительное противопоказание для назначения метформина из-за риска развития лактоацидоза [19], но, несмотря на это, были проведены работы, изучающие применение метформина у больных с сердечной недостаточностью [21]. В недавнем обзоре рассмотрены данные восьми исследований, продемонстрировавших эффективность и безопасность гипогликемической терапии у пациентов с СД 2 типа с сердечной недостаточностью [24].

В трех исследованиях из данного обзора изучалось применение метформина у 3327 пациентов, и хотя ни одно из этих исследований не являлось рандомизированным, было показано, что терапия метформином снижала смертность на 14% по сравнению с другими гипогликемическими препаратами и инсулином [31].

В России было проведено крупное популяционное исследование РЭМБО (Рациональная Эффективная Многокомпонентная терапия в Борьбе с сахарным диабетом у больных ХСН), продемонстрировавшее преимущества терапии метформином по сравнению с контрольной группой в отношении течения сердечной недостаточности [7, 31].

Результаты крупнейшего проспективного рандомизированного исследования PRESTO [24], в котором проводилось длительное тщательное наблюдение за 11484 больными, перенесшими чрескожное интервенционное вмешательство на коронарных сосудах сердца. Специфическая терапия 2772 больных диабетом включала в себя прием препаратов сульфаниламочевины, метформина, тиазолидиндионов или инъекции инсулина. Оказалось, что терапия метформином сопровождается достоверно более редким наступлением у больных сахарным диабетом летального исхода в отдаленном постриваскуляризованном периоде и достоверно более редким развитием у них в последующем инфаркта миокарда. Интересно, что достоверной разницы в повторных реваскуляризациях заинтересованных сосудов между этими группами больных отмечено не было. Полученные данные наводят на мысль, что благоприятный эффект метформина можно

связать с его абсолютно уникальной недавно обнаруженной способностью резко уменьшать гемодинамические нарушения на уровне микроциркуляторного русла, особенно развивающейся при постишемической реперфузии [20, 24].

Улучшение исходов сердечно-сосудистых заболеваний, потенциально связанных с терапией метформином, можно объяснить ее положительным влиянием на метаболические факторы риска ССЗ [24]. Программа профилактики диабета (Diabetes Prevention Program) продемонстрировала, что терапия метформином была эффективна в отношении показателей дислипидемии и коагуляции, веса и индекса массы тела, уменьшение случаев метаболического синдрома на 17%. Причем снижение антропометрических показателей превышало подобное на терапии препаратами сульфонилмочевины [31].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что большинство эффектов метформина опосредовано активацией, аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМФК) [30, 31]. Этот фермент играет важнейшую роль в регуляции углеводного и липидного обмена, а также контролирует энергетический баланс в клетке. Проведенные исследования подтвердили, АМФК активно участвует в регуляции метаболизма, включая синтез и окисление жирных кислот, угнетение печеночной продукции глюкозы, активацию гликолиза, подавление синтеза триглицеридов и белков, повышает фосфорилирование и активность эндотелиальной NO-синтазы. В результате активация АМФК приводит к повышению устойчивости миокарда к таким стрессорным факторам, как ишемия и гипоксия, уменьшению эндотелиальной дисфункции, уменьшению оксидативного стресса и выработки активных форм кислорода, улучшению утилизации глюкозы и биологической активности инсулина. Такая метаболическая активность делает этот фермент одним из основных факторов защиты сердечно-сосудистой системы в условиях СД и ИБС [12, 24].

В основе патофизиологии СН-сохраненной ФВ и СН-промежуточной ФВ лежат различные причины, которые включают в себя разные сопутствующие как сердечно-сосудистые заболевания, например, ФП, АГ, ИБС, легочная гипертензия) так и другие заболевания, не относящиеся к сердечно-сосудистым (сахарный диабет, ожирение, хроническая болезнь почек) [16, 17]. В отличие от пациентов с СН-низкой ФВ, госпитализация и смерть у пациентов с СН-с сохраненной и промежуточной ФВ чаще не связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1, 11]. Поэтому необходимо проводить скрининг сопутствующих сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых заболеваний и их лечение, для того, чтобы улучшилось самочувствие, прогноз и уменьшились симптомы сопутствующей патологии и не нарастали явления СН.

До сих пор нет доказанного лечения пациентов с ХСН охраненной ФВ, которое снижало бы заболеваемость и смертность этих пациентов. Так как эти люди, как правило, пациенты с выраженной симптоматикой, и зачастую имеют низкое качество жизни, важной целью лечения таких пациентов является уменьшение симптомов и улучшение их самочувствия [18]

Таким образом, распространенность и большая социально-экономическая значимость ХСН диктуют необходимость поиска новых патогенетических подходов к лечению и изучения плейотропных эффектов уже известных лекарственных средств, что определяет актуальность темы диссертации.

7.§ Особенности функционального состояния почек у больных с ХСН в зависимости от представленности компонентов МС.

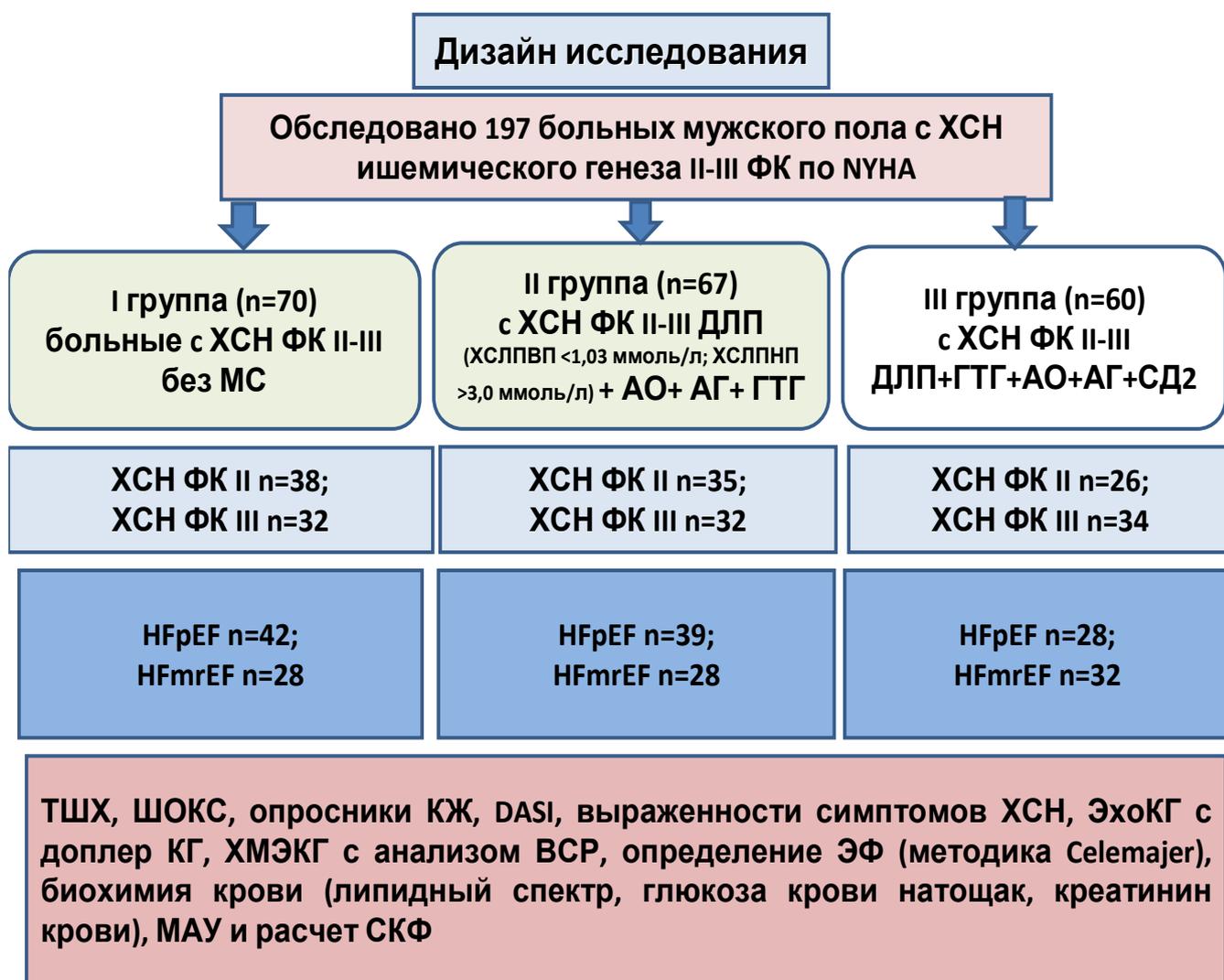
Для реализации поставленных задач было обследовано 197 больных мужского пола с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза II-III функционального класса (ФК) по NYHA [14, 17, 33], в возрасте 40-60 лет с давностью перенесенного инфаркта миокарда от 6 мес. до 5 лет. Все больные находились на стационарном лечении в кардиологическом отделении городской клинической больницы №7 г. Ташкента и состояли на учете в консультативной поликлинике. Обследование больных проводили на основе договора в Городском диагностическом центре г. Ташкента и РСНПМЦК РУз.

Верификация диагноза осуществлялась на основании классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов (NYHA), теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) и по шкале оценки клинического состояния (ШОКС). Средний показатель ТШХ составил $304,2 \pm 22,13$ м (261-349 м). В зависимости от наличия компонентов МС были выделены 3 группы больных: I группа (n=70), больные без МС (ХСН ФК II -38, ХСН ФК III – 32 больных); II группа (n=67) больные с различной комбинацией дислипидемии (ХСЛПВП <1,03 ммоль/л; ХСЛПНП >3,0 ммоль/л) с абдоминальным ожирением (АО), АГ и гипертриглицеридемией (ГТГ) (ХСН ФК II -35, ХСН ФК III – 32 больных); III группа (n=60) больные с различной комбинацией дислипопротеинемии (ДЛП) и сахарного диабета 2-го типа (СД₂) с АО, АГ и гипертриглицеридемией (ГТГ) (ХСН ФК II -26, ХСН ФК III – 34 больных).

Согласно классификации ХСН (ESC 2016) [18, 20] в зависимости от уровня фракции выброса (ФВ) все обследованные пациенты с ХСН были также подразделены по подгруппам: с нормальной (сохраненной ФВ) – ФВ $\geq 50\%$ (HFpEF) и промежуточной ФВ (серая зона) – ФВ = 40-49% (HFmrEF). Так, в I группе больных с ХСН без МС у 42-х отмечалось сохраненная ФВ и у 28 больных промежуточная ФВ, во II группе у 39 больных наблюдалась сохраненная ФВ, у 28-х больных с ХСН промежуточная ФВ и в III группе у 28-х сохраненная ФВ и у 32 промежуточная.

При диагностике МС были использованы критерии диагностики МС Международной Федерации Диабета (IDF, 2009) [3, 20]. В качестве основных компонентов МС рассматривались: абдоминальное ожирение (АО) (>94 см для мужчин); уровень триглицеридов (ТГ>1,7 ммоль/л); уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП <1,03 для мужчин); уровень АД (САД >130 мм.рт.ст; ДАД >85 мм.рт.ст), уровень глюкозы натощак (>5,6 ммоль/л) или наличие сахарного диабета 2-го типа.

Протокол исследования



Средний возраст больных в I группе составил 53,8±5,22 лет, во II группе 54,7±5,8 года и 55,6±5,33 в III больных группе больных. Длительность

заболевания у больных I группы составило $5,81 \pm 2,75$ лет; $6,6 \pm 2,33$ лет во II группе и у больных III группы $7,16 \pm 1,92$ лет. Давность перенесенного ИМ составило в I группе $4,3 \pm 3,24$ года; $4,78 \pm 2,7$ лет во II группе и у больных III группы $5,38 \pm 2,06$ года.

В обследование не включались больные с тяжелым течением ХСН (ХСН с низкой ФВ < 40%), ХСН не ишемического генеза, с острыми нарушениями мозгового кровообращения, перенесённым ОНМК, сахарным диабетом тяжелого течения и инсулинозависимым СД, хроническими обструктивными заболеваниями легких, аритмиями высоких градаций, заболеваниями печени, тяжелыми заболеваниями почек.

Всем больным проводилось ЭКГ исследование, а также весь комплекс клинических и биохимических обследований. Оценку клинического состояния больных по ШОКС и ТШХ проводили исходно, через 6 месяцев лечения.

Исследование биохимических показателей крови - общего холестерина, холестерина высокой плотности, триглицеридов), глюкозы крови натощак проводилось на биохимическом анализаторе SYNCHRON CX SYSTEMS «BECKMAN». Вычисление холестерина низкой плотности и холестерина коэффицента атерогенности проводилось по формулам:

$$\text{ХЛНП} = \text{ОХ} - (\text{ХЛВП}) - \text{ТГ}:2 \text{ и } \text{ХКА} = (\text{ОХ} - \text{ХЛВП}): 69(\text{ХЛВП}).$$

Для исследования использовалась кровь из локтевой вены, забранной у пациентов обеих групп утром натощак.

Изучение функционального состояния почек включало определение уровня сывороточного креатинина, экскреции альбумина с мочой (определение микроальбуминурии (МАУ ≥ 300 мг/л) в разовой утренней моче с использованием индикаторных полосок (Биосенсор АН, Россия), скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКФ EPI, в которой учитываются раса, пол, возраст, креатинин сыворотки. Для расчета СКФ по формуле СКД-EPI можно воспользоваться специальными

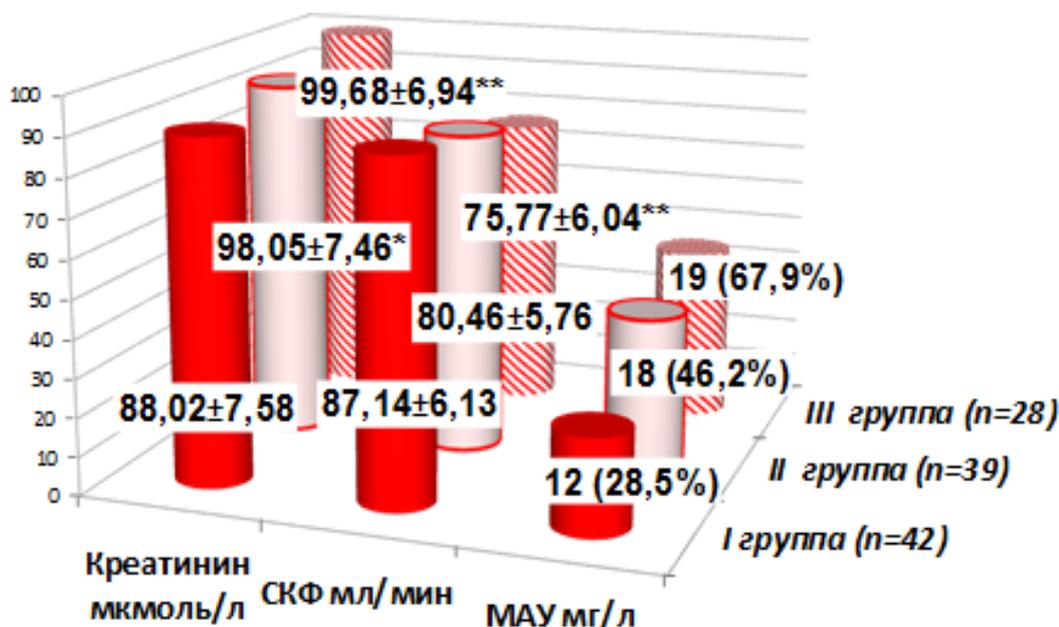
приложениями для мобильных устройств (QxMDCalculator) [58, 101, 173, 215].

$$\text{СКФ} = 141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times \text{Кр} / 0,9 - 0,412 \text{ (Белые, мужской пол)}$$

$$\text{СКФ} = 149 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times \text{Кр} / 0,9 - 0,412 \text{ (азиаты, мужской пол)}$$

Также определяли стадию хронической болезни почек (ХБП) по уровню СКФ и комбинированный риск прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от степени снижения СКФ и альбуминурии [32].

Исходные показатели ренальной функции у больных с ХСН HFpEF

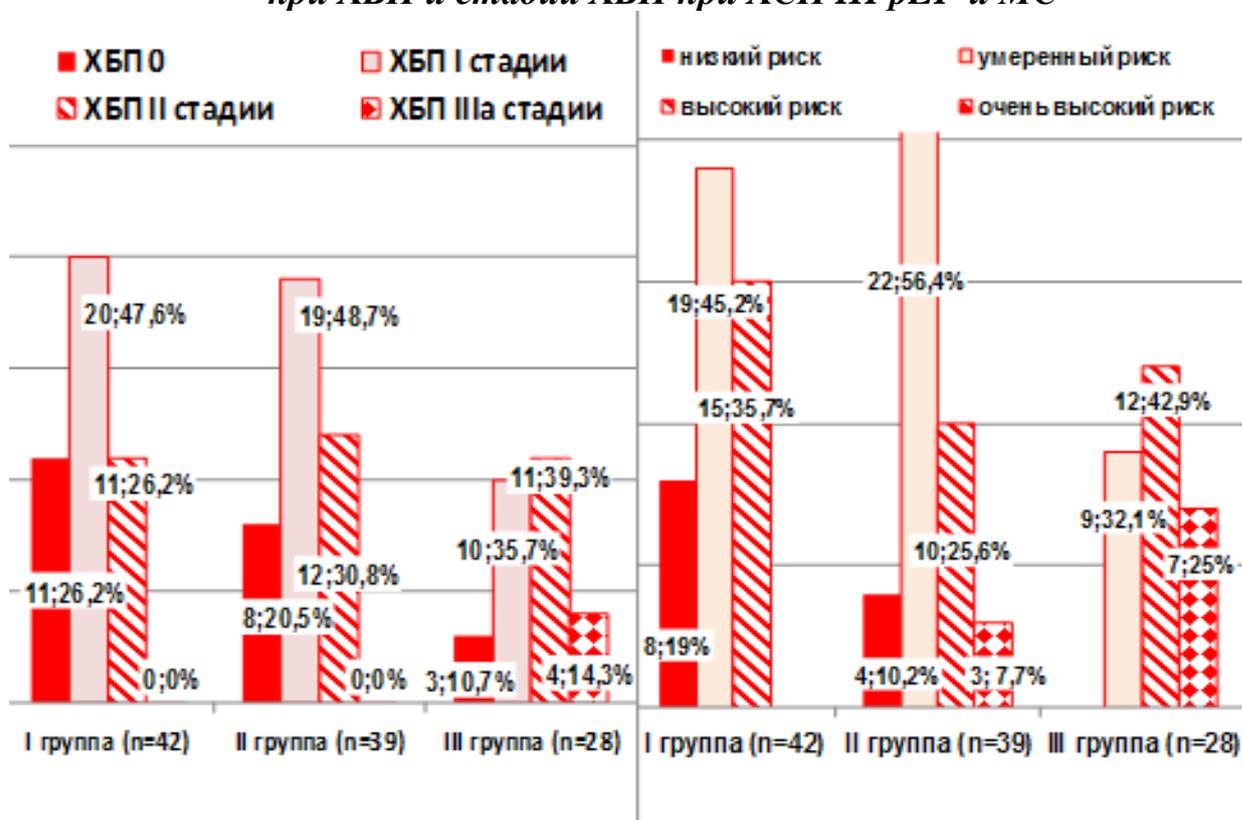


Примечание *различия относительно данных I гр значимы (**- P < 0,05; ** - P < 0,01; ***- P < 0,001)

Исследование параметров функционального состояния почек показало, что в I группе больных с ХСН HFpEF у 12 больных (28,5%) из 42 больных выявлена МАУ (МАУ ≥ 0,200 мг/л). Клиренс сывороточного креатинина в этой группе составил 88,02 ± 7,58 мкмоль/л, а СКФ 87,14 ± 6,13 мл/мин. Во II группе у 18-х больных из 39 отмечалась МАУ (46,2%). Выявлено также

незначительное снижение СКФ, которое составило $80,46 \pm 5,76$ мл/мин. При этом отмечалось повышение уровня сывороточного креатинина на 11,4%, достигая уровня $98,05 \pm 5,76$ мкмоль/л ($P < 0,05$).

**Показатели комбинированного риска ССО
при ХБП и стадии ХБП при ХСН HFpEF и МС**



При анализе параметров ренальной функции в III группе выявлено достоверное снижение СКФ на 15,0% ($P < 0,01$) при повышении уровня креатинина крови на 13,3% ($P < 0,01$) по отношению к данным I группы исследования. В данной группе больных у 19-и выявлялась микроальбуминурия, которая составила 67,9%. Отмечалась достоверная разница между значениями СКФ II и III группы больных с ХСН HFpEF (сохраненной ФВ) на 8,7% ($P < 0,05$).

По классификации ХБП в I группе больных с ХСН HFpEF ХБП I стадии выявлена у 11-х больных (26,2%), во II группе больных у 19-х больных (48,7%) и в III группе у 10-х больных (35,7%) отмечалась ХБП I-й стадии. ХБП II стадии выявлялась в I группе у 11-х (26,2%), во II группе у 12-х (30,8%) больных и у 11 больных (39,3%) III группы имело место ХБП II-й

стадии заболевания. Также в III группе исследования у 4-х больных (14,3%) с ХСН HFpEF была выявлена III стадия ХБП.

Результатами анализа оценки комбинированного риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от степени снижения СКФ и выраженности альбуминурии были выявлены различные степени риска у обследованных больных с ХСН HFpEF. В частности, в I группе у 8 больных (19%) отмечался низкий и у 19-и больных (45,2%) умеренный риск и у 15-х (35,7%) больных выявили высокий комбинированный риск развития сердечно-сосудистых осложнений при кардиоренальном синдроме.

Во II группе - у 4 пациентов (10,2%) отмечался низкий риск, у 22-и больных (56,4%) умеренный риск и у 10- больных (25,6%) высокий риск развития ССО при КРС. Количество пациентов с очень высоким риском КРС во II группе составили 3-е больных (7,2%). По мере прогрессирования МС (III группа) отмечалось увеличение количества больных с высоким (у 12 больных; 42,9%), умеренным риском КРС (у 9-больных; 32,1%) и очень высоким риском развития ССО при КРС у 7-х больных (25%) с ХСН и МС (+СД₂).

***Показатели кардиоренального взаимоотношения
у больных с ХСН HFpEF и МС***

Показатели	1 группа (n=42)	2 группа (n=39)	3 группа (n=28)
СКФ-САД	r= -0,37*	r= 0,05	r= 0,22
СКФ-ТГ	r= -0,4*	r= 0,12	r= 0,28
СКФ-ЛПВП	r= 0,21	r= 0,14	r= 0,39*
СКФ-глюкоза	r= -0,01	r= 0,09	r=-0,42**
СКФ-ФВ	r= 0,12	r= 0,42**	r= 0,13
СКФ-PE/PA	r= 0,08	r= 0,40*	r= 0,43**
СКФ-ЭЗВД	r= 0,09	r= 0,42**	r= 0,40*

Примечание: при r= 0,3-0,4: P<0,05; при r> 0,41: P<0,01.

Были изучены кардиоренальные взаимоотношения при ХСН и МС путем выявления корреляционных взаимосвязей между уровнем СКФ и кардиоваскулярными показателями. Так в I группе больных с ХСН сохраненной ФВ (HFpEF) отмечалась отрицательная умеренная корреляционная связь между СКФ и параметрами МС: уровнем ТГ крови ($r = -0,37$; $P < 0,05$) и уровнем САД ($r = -0,40$; $P < 0,05$).

Во II группе больных с ХСН HFpEF и МС умеренная корреляция наблюдалась между уровнем СКФ и показателем систолической функции ЛЖ (ФВ) - ($r = 0,42$; $P < 0,01$), показателем диастолической функции ЛЖ (PE/PA соотношения) - ($r = 0,40$; $P < 0,05$) и показателем эндотелиальной функции (ЭЗВД) - ($r = 0,42$; $P < 0,01$).

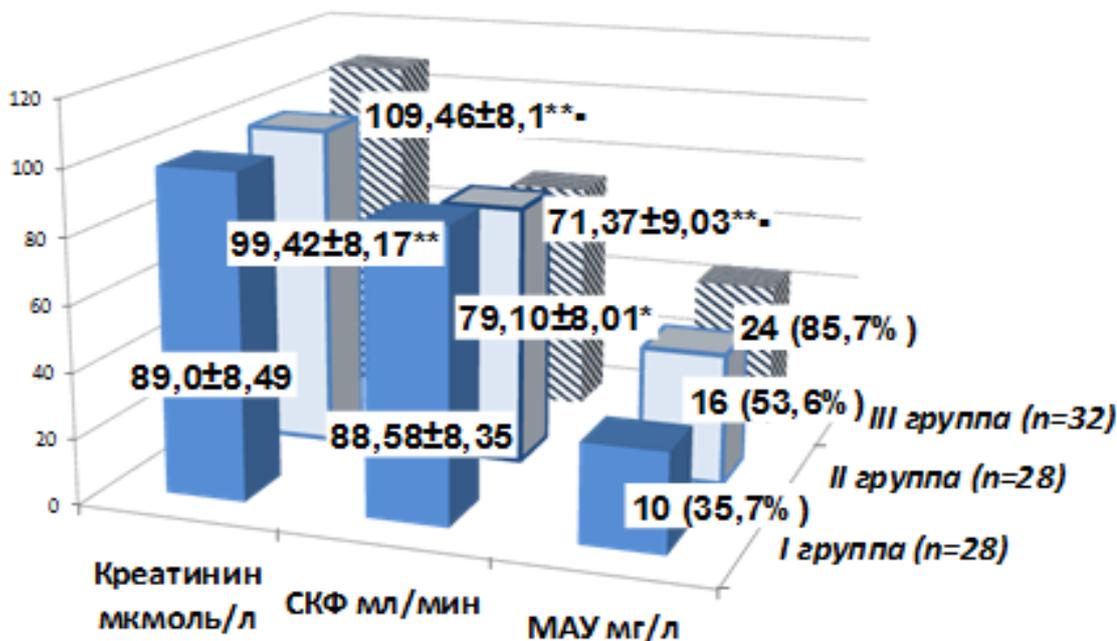
В III группе исследования с ХСН сохраненной ФВ и МС (+СД₂) отмечалась достоверная корреляционная взаимосвязь между СКФ и показателем диастолической функции ЛЖ (PE/PA соотношения) - ($r = 0,43$; $P < 0,01$) и показателем эндотелиальной функции (ЭЗВД) - ($r = 0,40$; $P < 0,05$). Также в данной группе отмечалась существенная корреляционная взаимосвязь между уровнем СКФ и параметрами МС: ЛПВП ($r = 0,39$; $P < 0,05$) и уровнем глюкозы крови натощак ($r = -0,42$; $P < 0,01$).

Таким образом, нарушение функционального состояния почек, выраженность и характер этой дисфункции зависит от наличия и характера представленности компонентов МС. Установлено, что ХСН HFpEF без МС протекает с менее выраженными проявлениями дисфункции почек, в отличие от больных с МС. Поражение почек может вызывать каждый из компонентов МС. Сочетание АО, артериальной гипертензии и гипертриглицеридемии является независимым предиктором снижения СКФ. АГ в сочетании с нарушениями углеводного и липидного обмена является независимым фактором поражения почек (увеличения мочевого экскреции альбумина, повышение концентрации сывороточного креатинина и снижения СКФ).

Функциональное состояние почек у больных с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной ФВ (HFmrEF) в зависимости от представленности компонентов метаболическим синдромом.

При исследовании параметров функционального состояния почек у больных с ХСН HFmrEF I группы у 10-х больных (35,7%) из 28 была выявлена МАУ. Клиренс сывороточного креатинина в данной группе составил $89,0 \pm 8,49$ мкмоль/л, а уровень СКФ составил $88,58 \pm 8,36$ мл/мин. При развитии МС во II группе больных у 16-х больных из 28-х отмечалась МАУ (53,6%). Было установлено также снижение СКФ на 11,3% ($P < 0,05$) при повышении уровня сывороточного креатинина на 12,7% ($P < 0,01$) в отличие от данных I группы исследования. Дальнейший анализ параметров ренальной функции в III группе ХСН HFmrEF выявил значимое снижение СКФ (на 23,0%; $P < 0,01$) при значительном повышении уровня креатинина крови (на 21,8%; $P < 0,01$) по отношению к данным I группы.

Исходные показатели ренальной функции у больных с ХСН HFmrEF



Примечание *различия относительно данных I гр значимы (**- $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$)
 ▪ различия между II и III группы (- $P < 0,05$)

Также в III группе больных с ХСН и МС (+СД₂) у 24 больных (85,7%) из 32 была выявлена микроальбуминурия. При сопоставлении показателей ренальной функции между II и III группой исследования отмечалась достоверная разница уровня клиренса креатинина крови и скорости клубочковой фильтрации на 11,3% и 10,1% ($P < 0,05$) соответственно.

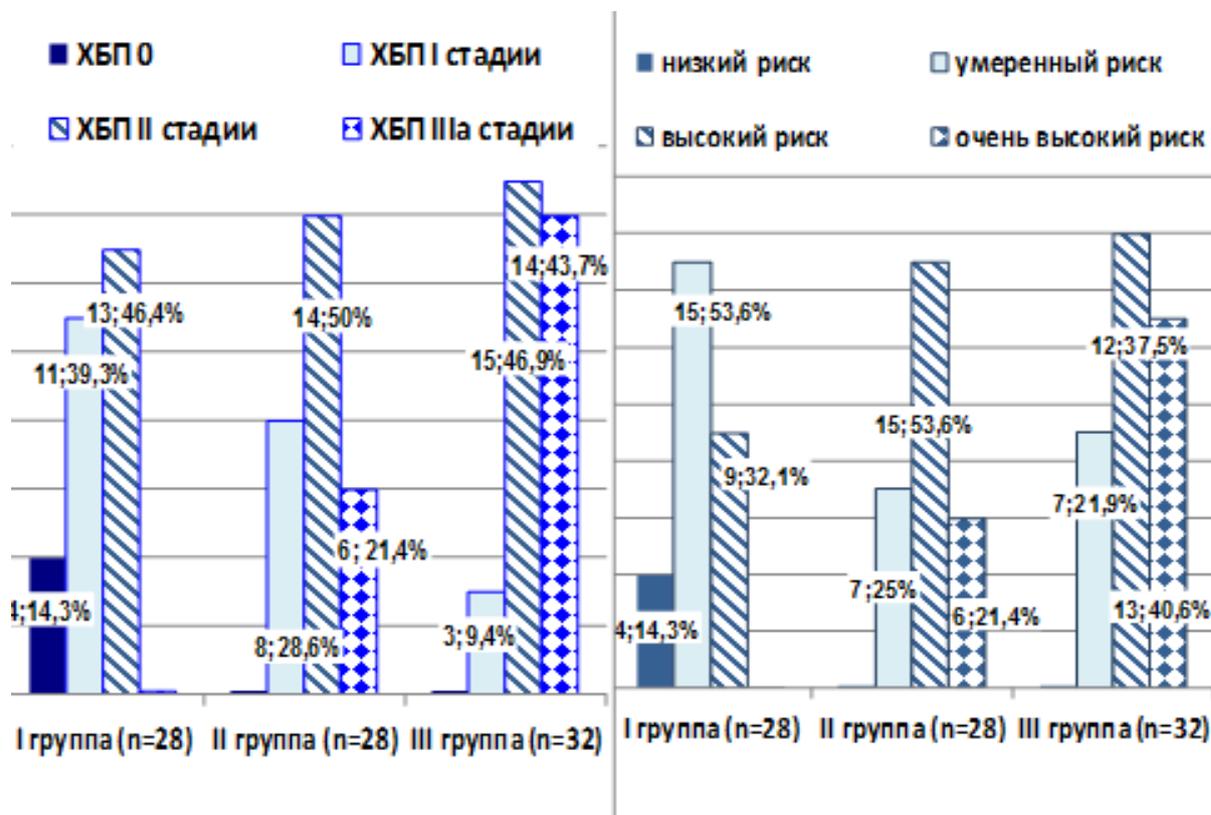
По данным классификации ХБП в I группе больных с ХСН HFmrEF ХБП I стадии выявлена у 11-х больных (39,3%), во II группе у 8 больных (28,6%) и в III группе у 3 больных (9,4%). ХБП II стадии выявлялась в I группе у 13-х (46,4%), во II группе у 14 (50%) больных. У 15 больных (46,9%) имело место ХБП II-й стадии заболевания в III группе исследования. Также во II у 6-х больных (21,4%) и III группе у 14 больных (43,7%) была выявлена III стадия ХБП.

Результатами анализа оценки комбинированного риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от степени снижения СКФ и выраженности альбуминурии были выявлены различные степени риска у обследованных больных с ХСН HFmrEF. В частности, в I группе у 9-х больных имело место высокий риск (32,1%), у 15 больных (53,6%) отмечался умеренный и у 4-х больных (14,3%) низкий комбинированный риск развития ССО при кардиоренальном синдроме.

При наличии МС во II группе - у 7 больных (25%) отмечался умеренный риск, у 15-и больных с ХСН HFmrEF и МС имелся высокий риск (53,6%) и у 6-х больных (21,4%) отмечался очень высокий риск развития ССО при КРС.

По мере прогрессирования МС в III группе больных было отмечено увеличение количества больных с высоким риском КРС (у 12 больных; 37,5%), умеренным риском (у 7-больных; 21,9%). Количество пациентов с очень высоким риском развития ССО при КРС в III группе составили 13 больных (40,6%).

**Показатели комбинированного риска ССО
при ХБП и стадиях ХБП при ХСН HFmrEF и МС**



Нарушение функционального состояния почек, выраженность и характер этой дисфункции зависит от наличия и характера представленности компонентов МС. Было установлено, что ХСН без МС протекает с менее выраженными проявлениями дисфункции почек, в отличие от больных с МС.

Поражение почек может вызывать каждый из компонентов МС. Сочетание АО, артериальной гипертензии и гипертриглицеридемии является независимым предиктором снижения СКФ. АГ в сочетании с нарушениями углеводного и липидного обмена является независимым фактором поражения почек (увеличения мочевой экскреции альбумина, повышение концентрации сывороточного креатинина и снижения СКФ).

Изучение кардиоренальных взаимоотношений у больных с промежуточной ФВ (HFmrEF) также выявили существенные корреляционные взаимосвязи между изученными параметрами. В I группе больных с ХСН HFmrEF была отмечена средняя корреляционная связь между

СКФ и параметрами МС: уровнем ТГ крови ($r = -0,46$; $P < 0,01$), ИМТ ($r = -0,49$; $P < 0,01$) и уровнем глюкозы крови натощак ($r = -0,46$; $P < 0,01$). Также в данной группе выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем СКФ и ФВЛЖ ($r = 0,58$; $P < 0,01$), IVRT ($r = -0,51$; $P < 0,01$), ЭЗВД ($r = 0,69$; $P < 0,001$), что подтверждает о значимости метаболического синдрома в развитии и прогрессировании КРС у больных с ХСН.

**Показатели кардиоренального взаимоотношения
у больных с ХСН HFmrEF и МС**

Показатели	1 группа (n=28)	2 группа (n=28)	3 группа (n=32)
СКФ-САД	$r = 0,04$	$r = -0,53^{**}$	$r = 0,22$
СКФ-ТГ	$r = -0,46^{**}$	$r = 0,11$	$r = -0,63^{**}$
СКФ-глюкоза	$r = -0,46^{**}$	$r = 0,19$	$r = -0,74^{***}$
СКФ-ИМТ	$r = -0,49^{**}$	$r = -0,43^*$	$r = -0,22$
СКФ-ФВ	$r = 0,58^{**}$	$r = 0,72^{***}$	$r = 0,55^{**}$
СКФ-IVRT	$r = -0,51^{**}$	$r = -0,55^{**}$	$r = 0,13$
СКФ-PE/PA	$r = 0,09$	$r = 0,22$	$r = 0,49^{**}$
СКФ-ЭЗВД	$r = 0,69^{**}$	$r = 0,18$	$r = 0,17$

Примечание: при $r = 0,3-0,4$: $P < 0,05$; при $r = 0,41-0,6$: $P < 0,01$; при $r > 0,6$: $P < 0,001$.

Во II группе больных с ХСН HFmrEF и МС значимая корреляционная взаимосвязь наблюдалась между уровнем СКФ и показателем систолической функции ЛЖ (ФВ) - ($r = 0,72$; $P < 0,001$), показателем диастолической функции ЛЖ (IVRT) - ($r = -0,55$; $P < 0,01$), а также между параметрами МС и уровнем СКФ: ИМТ ($r = -0,39$; $P < 0,05$) и САД ($r = -0,42$; $P < 0,01$).

В III группе исследования с ХСН промежуточной ФВ и МС (+СД₂) отмечалась достоверная корреляционная взаимосвязь между СКФ и показателем систолической функции ЛЖ (ФВ) - ($r = 0,55$; $P < 0,01$) и показателем диастолической функции ЛЖ (PE/PA соотношения) - ($r = 0,49$; $P < 0,01$). Также в данной группе отмечалась существенная корреляционная

взаимосвязь между уровнем СКФ и параметрами МС: ТГ ($r = -0,63$; $P < 0,001$) и уровнем глюкозы крови натощак ($r = -0,74$; $P < 0,001$).

Таким образом, МС у больных с ХСН HFmrEF усугубляет нарушение функции почек, которая развивалась в качестве одного из главных патогенетических звеньев ХСН. Установлено, что по мере прогрессирования МС (присоединение СД₂ к другим компонентам МС) нарастают явления функциональной недостаточности почек. Свидетельством значимости МС в характере клинических проявлений ХСН HFmrEF является установленная зависимость выявленных нарушений от выраженности МС. Нарушение функционального состояния почек, выраженность и характер этой дисфункции зависит от наличия и характера представленности компонентов МС. Нами установлено, что ХСН HFmrEF без МС протекает с менее выраженными проявлениями дисфункции почек, в отличие от больных с МС.

8.§ Динамика функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса на фоне терапии сердечной недостаточности и метаболического синдрома.

Динамика функционального состояния почек у больных с ХСН HFmrEF на фоне терапии сердечной недостаточности и метаболического синдрома.

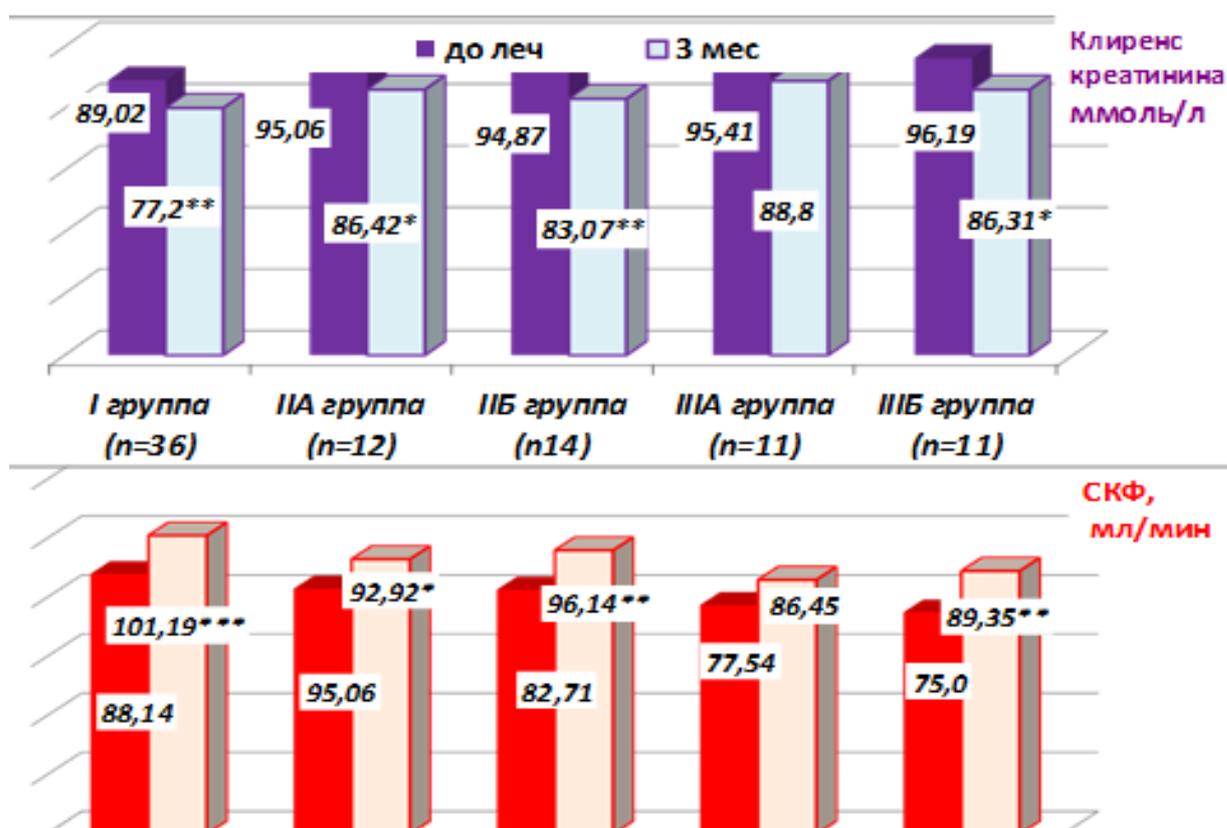
Положительный эффект от проводимой стандартной терапии отмечался и со стороны параметров ренальной функции. Так у больных с ХСН без МС 3-х месячная стандартная способствовала достоверному снижению клиренса креатинина крови на 15,5% ($P < 0,01$) и увеличению СКФ на 14,8% ($P < 0,01$) в отличие от исходных данных. Проведенная стандартная терапия способствовало уменьшению количества выявляемой МАУ. Если до лечения

в I группе у 9-х больных (25%) выявлялась МАУ, то после лечения у 4-х больных была выявлена МАУ (11,1%).

Наблюдалось снижение уровня креатинина крови на 14,4% ($P < 0,01$) и увеличение СКФ на 14,9% ($P < 0,01$) во IIБ группе исследования на фоне стандартной терапии с применением аторвастатина. Выявляемость МАУ в данной группе больных после лечения составила 3 больных (21,4%) в отличие от исходных 7 (50%) больных.

Положительная динамика показателей ренальной функции наблюдалось у больных ШБ группы на фоне дополнительного 3-х месячного применения аторвастатина и метформина. При этом отмечалось достоверное уменьшения креатинина на 11,6% ($P < 0,05$) и соответственно повышение СКФ на 19,2% ($P < 0,01$) в отличие от исходных данных. После трехмесячной терапии МАУ выявлялась у 3 больных (27,3%) с ХСН и МС, в отличие от исходных 7 (63,6%) больных с МАУ.

Эффективность лечения больных с ХСН HFpEF и МС на параметры функционального состояния почек



Примечание: различия относительно исходных данных значимы
* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$.

На фоне проводимой терапии периндоприлом, бисопрололом и спиронолактоном во ПА группе отмечались менее выраженные изменения со стороны показателей ренальной функции. Так через 3 месяца лечения у больных с ХСН и МС (АГ+ДЛП+ГТГ+АО) уровень креатинина снизился на 10,4% и соответственно СКФ возрос на 12,1% в отличие от исходных данных ($P < 0,05$). Значения данных показателей в ША группе были не достоверными.

Проведенная стандартная терапия способствовала уменьшению комбинированного риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от уровня СКФ и альбуминурии. Если до лечения в I группе у 19-х больных (52,7%) выявлялся умеренный риск КРС и у 4-х (11,1%) больных высокий риск осложнений КРС, то после лечения количество больных с высоким риском составило (2,8%).

После 3-х месяцев лечения во ПБ группе количество пациентов с умеренным риском (6; 42,9%) и низким риском (5; 35,7%) развития ССО при КРС возросла за счет уменьшения количеств пациентов с высоким (2; 14,3%) и очень высоким риском (1; 7,1%) осложнений при КРС. В ШБ группе больных с ХСН и МС (+СД) на фоне дополнительного 3-х месячного применения метформина отмечалось уменьшение количеств больных с очень высоким риском 1 (9,1%) против 2-х больных (18,2%), высоким риском 2 (18,2%) против 4-х (36,4%) больных с КРС. В соответствии выше изложенным изменениям отмечалось увеличение количеств больных с низким риском КРС - 3 больных (27,3%) и умеренным риском развития ССО при КРС (5; 45,5%).

По данным классификации хронической болезни почек через 3 месяца лечения в I группе количество больных с ХБП I стадии составило 8 (22,2%) против 16-больных (44,4%) до лечения, II стадии 5 больных (13,9%) против 7-больных (19,4%). Во ПБ группе в динамике лечения с дополнительным включением аторвастатина и метформина отмечалось увеличение количеств больных с ХБП I стадии (10 (71,4%) против 7 (50%) больных) за счет уменьшения количеств пациентов ХБП II стадии против (2 (14,3%) против 5

(35,7%) больных). В ШБ группе через 3 месяца также отмечалось уменьшение тяжести течения ХБП: увеличение пациентов с ХБП I стадии 9-х (81,8%) больных за счет уменьшения количеств пациентов с ХБП II и IIIа стадии (2-х (18,2%) выявлялась ХБП II стадии в отличие от исходных 5-и (45,5%) больных).

Во ПА группе после лечения количество больных с ХБП II составило 6 (50%) против 8 (66,7%) больных до лечения. В IIIА группе после 3-х месячного лечения ХБП I стадии выявлялась у 7 (63,4%) больных и у 3-х (27,3%) отмечалась ХБП II стадии (против 4 (36,4%) и у 1-го больного (9,1%) была выявлена ХБП IIIа стадии.

Таким образом, на фоне проводимой терапии у больных с ХСН с сохраненной ФВЛЖ на фоне проводимой базисной и комбинированной терапии ХСН и МС отмечалась более существенная динамика параметров ренальной функции. Базисная терапия ХСН, включающая сочетание периндоприла, бисопролола и спиронолактона у больных с МС и с ХСН промежуточной ФВЛЖ характеризуется сравнительно низкой эффективностью.

Сочетание периндоприла, бисопролола и спиронолактона с аторвастатином при наличии у больных ДЛП+АО+АГ+ГТГ, а также и метформином при ДЛП+АО+АГ+ГТГ+СД2 увеличивает эффективность базисной терапии больных с ХСН с сохраненной ФВЛЖ, что проявляется улучшением ренальной функции.

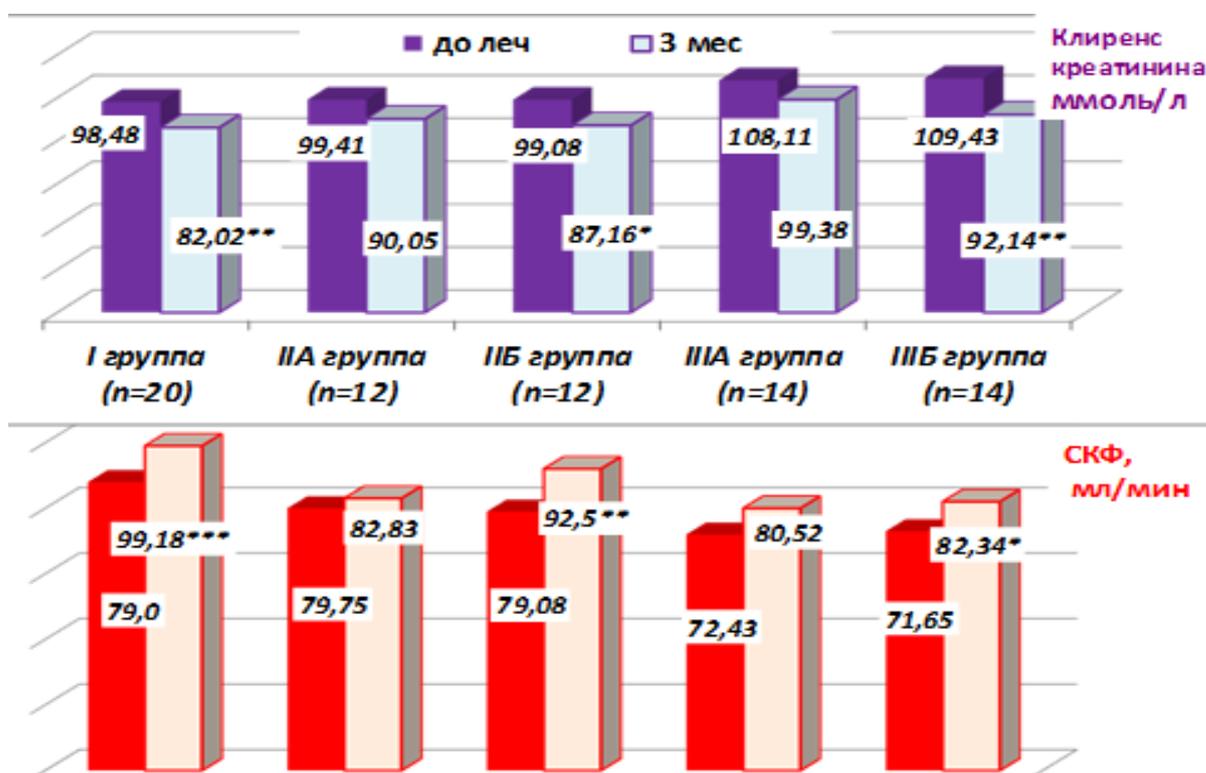
Динамика функционального состояния почек у больных с ХСН HFmrEF на фоне терапии сердечной недостаточности и метаболического синдрома.

У больных I группы с ХСН HFmrEF без МС 3-х месячная стандартная терапия способствовала достоверному снижению клиренса креатинина крови на 19,5% ($P<0,01$) и увеличению СКФ на 25,3% ($P<0,001$) в отличие от

исходных данных. При этом отмечалось значительное уменьшение количества пациентов с МАУ (11-х (55%) больных против 5-и (25%)). Наблюдалось снижение креатинина крови на 13,8% ($P < 0,05$) и увеличение СКФ на 17,6% ($P < 0,01$) во IIБ группе исследования. Выявляемость МАУ в данной группе больных после лечения составила 4 больных (33,3%) в отличие от исходных 8 (66,6%) больных.

В IIIБ группе в динамике 3-х месячного стандартного лечения с дополнительным применением метформина и аторвостатина отмечалось достоверное уменьшения креатинина крови на 18,9% ($P < 0,01$) и соответственно повышение СКФ на 14,9% ($P < 0,05$) в отличие от исходных данных. После трехмесячной терапии МАУ выявлялась у 5 больных (35,7%) с ХСН и МС, в отличие от исходных 9 (64,3%) больных с МАУ. На фоне проводимой терапии периндоприлом, бисопрололом и спиронолактоном во IIА и IIIА группах значения параметров ренальной функции были не достоверными.

Эффективность лечения больных с ХСН HFmrEF и МС на параметры функционального состояния почек



Примечание: различия относительно исходных данных значимы
* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$.

Проведенная стандартная терапия способствовала уменьшению комбинированного риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от уровня СКФ и альбуминурии. Отмечалось уменьшение количеств пациентов с высоким риском в I группе (у 4-х (20%) против 7-х больных (35%)), во IIБ группе (3; (25%) против 7 (58,3%)) и в IIIБ группе больных с ХСН и МС (+СД) (4 (28,5%) против 8-х больных (57,1%)), а также больных с очень высоким риском во IIБ (1 (8,3%) против 3 (25%)) и IIIБ группах (5 (35,7%) против 7 (50%)).

По данным классификации хронической болезни почек через 3 месяца лечения в I группе, а также во IIБ и в IIIБ группах в динамике лечения отмечалось увеличение количеств больных с ХБП I стадии (14; 70%), (8; 66,6%) и (7; 50%), за счет уменьшения количеств пациентов ХБП II стадии (4; 20% против 12; 60%), (4; 33,3% против 7; 58,3%) и (5; 35,7% против 8; 57,1%) соответственно.

Таким образом, наличие компонентов МС, в частности ДЛП, ИР и гипергликемии при развитии ХСН сопровождается подключением дополнительных патофизиологических процессов, которые усугубляют клинико-патогенетические проявления заболевания, в том числе и функцию почек. Данное состояние в свою очередь проявляется кардиоренальным синдромом. На фоне 3-х месячной терапии ХСН и МС отмечалась более существенная динамика параметров ренальной функции.

Базисная терапия ХСН, включающая сочетание периндоприла, бисопролола и спиронолактона у больных с МС и с ХСН промежуточной ФВЛЖ характеризуется сравнительно низкой эффективностью. Дополнительное назначение статинов (аторвастатин) и бигуанидов (метформин) усиливают органосохранную эффективность препаратов базисной терапии ХСН (в частности, и АПФ периндоприла) как у больных с ХСН с сохраненной так и промежуточной ФВЛЖ, что связано не только положительным их действием ренальную функцию.

Сочетание периндоприла, бисопролола и спиринолактона с аторвастатином при наличии у больных ДЛП+АО+АГ+ГТГ, а также и метформином при ДЛП+АО+АГ+ГТГ+СД₂ увеличивает эффективность базисной терапии больных с ХСН с сохраненной и промежуточной ФВЛЖ, что проявляется улучшением ренальной функции.

Метаболический синдром является уникальным сочетанием важнейших и провоцирующих факторов риска ССЗ. Существуют различные формы МС в зависимости от количества и комбинации симптомов [10, 29]. Классическая ее форма, основными компонентами которого являются дислипидемия и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ/СД₂), сопровождается глубокими, метаболически взаимосвязанными атеротромботическими нарушениями [7, 33].

Относительный риск развития сердечной недостаточности при сахарном диабете 2-го типа превышает относительный риск развития ХСН при артериальной гипертензии, курении, гиподинамии и клапанных пороках [15, 30]. Примерно 40% больных СД₂ умирают в течении 1 года после первой госпитализации по поводу ХСН [16, 20]. Смертность среди больных с МС 2 раза больше по сравнению с больными без метаболических нарушений [21, 23]. Это связано с отягощающим действием компонентов МС на развитие и прогноз ХСН, которое реализуется через различные взаимосвязанные механизмы: инсулинорезистентность, атеросклероз, воспаление, специфическая диабетическая кардиомиопатия и т.д. [24].

Все это указывает на важность нивелирования проявлений метаболических нарушений в повышении эффективности лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ХСН при МС.

У всех больных с ХСН и МС, такие симптомы как одышка, отеки, слабость, нарушение сна, снижение толерантности к физической нагрузке проявлялись в более выраженной форме, чем у больных без МС, которые существенно влияют на общее состояние и усугубляют симптоматику болезни [10, 25]. Результаты настоящих исследований показали, что

наиболее выраженное нарушение КЖ у больных с ХСН связано с сочетанием СД₂ с другими компонентами МС, особенно с ДЛП и повышенной ИМТ. Такого мнения придерживаются, и другие исследователи [19].

Известно, что в основе развития ХСН у больных, перенесших ИМ, лежит ремоделирование левого желудочка (ЛЖ): структурно-функциональная перестройка ЛЖ и нарушение его систолической и диастолической функции. Выраженность этих изменений со стороны сердца и дальнейшее её состояние зависит от целого ряда факторов, в частности, от функционального состояния почек. В 2008 г. была разработана и принята концепция кардиоренальных взаимодействий [25]. Хроническая болезнь почек (ХБП), основной причиной которого является СД₂, признана независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и эквивалентом ИБС по риску ССЗ [2, 28].

Исходя из вышеизложенного в настоящей работе проведено исследование функционального состояния почек, а также характера кардиоренальной взаимосвязи у больных с ХСН с сохраненной и промежуточной ФВЛЖ в зависимости от наличия и тяжести МС.

Нарушение функционального состояния почек, выраженность и характер этой дисфункции зависит от наличия и характера представленности компонентов МС. Нами установлено, что ХСН без МС протекает с менее выраженными проявлениями дисфункции почек, в отличии от больных с МС. Поражение почек может вызывать каждый из компонентов МС. Сочетание АО, артериальной гипертензии и гипертриглицеридемии является независимым предиктором снижения СКФ. АГ в сочетании с нарушениями углеводного и липидного обмена является независимым фактором поражения почек (увеличения мочевого экскреции альбумина, повышение концентрации сывороточного креатинина и снижения СКФ).

Далее нами были изучены кардиоренальные взаимоотношения при ХСН и МС путем выявления корреляционных взаимосвязей между уровнем СКФ и кардиоваскулярными показателями. Так в I группе больных с ХСН

сохраненной ФВ (HFpEF) отмечалась отрицательная умеренная корреляционная связь между СКФ и параметрами МС: уровнем ТГ крови ($r = -0,37$; $P < 0,05$) и уровнем САД ($r = -0,39$; $P < 0,05$).

Во II группе больных с ХСН HFpEF и МС умеренная корреляция наблюдалась между уровнем СКФ и показателем систолической функции ЛЖ (ФВ) - ($r = 0,38$; $P < 0,05$), показателем диастолической функции ЛЖ (PE/PA соотношения) - ($r = 0,40$; $P < 0,05$) и показателем эндотелиальной функции (ЭЗВД) - ($r = 0,38$; $P < 0,05$).

В III группе исследования с ХСН сохраненной ФВ и МС (+СД₂) отмечалась достоверная корреляционная взаимосвязь между СКФ и показателем диастолической функции ЛЖ (PE/PA соотношения) - ($r = 0,39$; $P < 0,05$) и показателем эндотелиальной функции (ЭЗВД) - ($r = 0,40$; $P < 0,05$). Также в данной группе отмечалась существенная корреляционная взаимосвязь между уровнем СКФ и параметрами МС: ЛПВП ($r = 0,39$; $P < 0,05$) и уровнем глюкозы крови натощак ($r = -0,42$; $P < 0,05$).

Изучение кардиоренальных взаимоотношений у больных с промежуточной ФВ (HFmrEF), также выявили существенные корреляционные взаимосвязи между изученными параметрами. В I группе больных с ХСН HFmrEF отмечалась средняя корреляционная связь между СКФ и параметрами МС: уровнем ТГ крови ($r = -0,37$; $P < 0,05$), ИМТ ($r = -0,49$; $P < 0,05$) и уровнем глюкозы крови натощак ($r = -0,46$; $P < 0,05$). Также в данной группе выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем СКФ и ФВЛЖ ($r = 0,58$; $P < 0,05$), IVRT ($r = -0,49$; $P < 0,05$), ЭЗВД ($r = -0,69$; $P < 0,01$), что подтверждает о значимости метаболического синдрома в развитии и прогрессировании КРС у больных с ХСН.

Во II группе больных с ХСН HFmrEF и МС значимая корреляционная взаимосвязь наблюдалась между уровнем СКФ и показателем систолической функции ЛЖ (ФВ) - ($r = 0,72$; $P < 0,01$), показателем диастолической функции ЛЖ (IVRT) - ($r = 0,-55$; $P < 0,01$), а также между параметрами МС и уровнем СКФ: ИМТ ($r = -0,39$; $P < 0,05$) и САД ($r = -0,39$; $P < 0,05$).

В III группе исследования с ХСН промежуточной ФВ и МС (+СД₂) отмечалась достоверная корреляционная взаимосвязь между СКФ и показателем систолической функции ЛЖ (ФВ) - ($r= 0,45$; $P<0,01$) и показателем диастолической функции ЛЖ (PE/PA соотношения) - ($r= 0,46$; $P<0,01$). Также в данной группе отмечалась существенная корреляционная взаимосвязь между уровнем СКФ и параметрами МС: ТГ ($r= -0,40$; $P<0,05$) и уровнем глюкозы крови натощак ($r= -0,44$; $P<0,05$).

Таким образом, МС у больных с ХСН усугубляет нарушение функции почек, которая развивалась в качестве одного из главных патогенетических звеньев ХСН. Установлено, что по мере прогрессирования МС (присоединение СД₂ к другим компонентам МС) нарастают явления функциональной недостаточности почек.

Сердечная и ренальная недостаточность взаимосвязаны с помощью симпатической нервной системы [25]. При сердечной недостаточности ренальная дисфункция является сильным предиктором летальности [16]. Это указывает на важность оценки комбинированного риска прогрессирования ХБП и развития ССО в зависимости от степени снижения СКФ и выраженности альбуминурии. Свидетельством значимости МС в характере клинических проявлений ХСН является установленная зависимость выявленных нарушений от выраженности МС. Нарушение функционального состояния почек, выраженность и характер этой дисфункции зависит от наличия и характера представленности компонентов МС. Нами установлено, что ХСН без МС протекает с менее выраженными проявлениями дисфункции почек, в отличии от больных с МС.

Исследования GUBBIO и DESIRE показали, что при увеличении ИМТ с проявлением АО возрастает риск повышения экскреции альбумина с мочой [17, 24]. Среди традиционных метаболических факторов риска сочетание гипертриглицеридемии и СД₂ является наиболее неблагоприятным в развитии ХБП [2, 3, 10]. Компоненты МС, особенно нарушения липидного и углеводного метаболизма у больных с ХСН и МС являются независимыми

предикторами нефропатии. Инсулинорезистентность, являясь неотъемлемым компонентом МС, взаимосвязана с почечной дисфункцией. В последнее время стало очевидным, что решающую роль в поражении почек у больных с МС принадлежит медиаторам, секретируемым адипоцитами, оказывающими повреждающее действие на клубочковый эндотелий и ткань почки. В условиях изменения сосудистого русла почек (АГ, ДЛП, СД) нарушений нейрогуморальной регуляции (активация РААС при ХСН) развивается гиперфльтрация в клубочках, которая в настоящее время рассматривается как основной фактор, повреждающий мембрану клубочков и приводящая к гибели нефрона [2, 33]

Таким образом, результатами настоящих исследований установлено, что МС у больных с ХСН является важным фактором, ухудшающим клинические проявления заболевания, снижающим физическую работоспособность и КЖ. В основе всего этого лежит более выраженное поражение сердечно-сосудистой системы: прогрессирование постинфарктного ремоделирования сердца и ЭД с дальнейшим ухудшением кардиоваскулярных взаимоотношений, а также снижение функции почек с ухудшением кардиоренальных взаимоотношений.

Эти негативные процессы развиваются на фоне сложных нарушений вегетативной и нейрогуморальной регуляции. Все это указывает на необходимость смягчения и по возможности устранения влияния отдельных компонентов МС на организм и в первую очередь на сердечно-сосудистую систему. В связи с этим дальнейшее наше исследование было направлено на изучение эффективности стандартной терапии ХСН у больных без и с МС, а также наличия возможности усиления эффективности лечения путем воздействия на основные компоненты МС – СД₂, дислипидемия и АГ.

Улучшение исходов сердечно-сосудистых заболеваний, потенциально связанных с терапией аторвастатином и метформинном, можно объяснить ее положительным влиянием на метаболические факторы риска ССЗ [14, 25]. Антиметаболическая терапия была эффективна в отношении показателей

дислипидемии и коагуляции, веса и индекса массы тела [26]. Причем снижение антропометрических показателей превышало подобное на терапии препаратами сульфонилмочевины [15, 28]. Статины способствуют значительному снижению концентрации ЛПНП, ТГ и увеличению ХС ЛПВП [8, 13].

Программа профилактики диабета (Diabetes Prevention Program) продемонстрировала уменьшение случаев метаболического синдрома на 17% среди пациентов, принимавших метформин, по сравнению с плацебо [12, 23]. Несмотря на то что изменение образа жизни приводило к снижению частоты метаболического синдрома на 41% и улучшению всех его показателей, терапия метформином была результативнее в отношении изменения показателей окружности талии, контроля гликемии и повышения уровня липопротеинов высокой плотности [14, 22].

Установлено, что на фоне терапии статинами снижается активность САС и замедляется развитие декомпенсации. Статины ингибируют активацию бета-адренорецепторов и замедляют процессы апоптоза [9]. За счет блокирования синтеза мевалоновой кислоты статины уменьшают интенсивность процессов фиброза и гипертрофии миокарда [7, 19]. Показано, что терапия статинами снижает частоту возникновения мерцательной аритмии, являющейся независимым отрицательным прогностическим фактором у пациентов с ХСН [12]. Показано, что розувастатин и аторвастатин способны также снижать уровень активации тромбоцитов, антитромбина III и V фактора.

СД₂, в основе которого лежит инсулинорезистентность, в свою очередь является предиктором развития ХСН, приводящий к ремоделированию ЛЖ [16, 22]. Возможность предотвратить прогрессирование ХСН с помощью успешного лечения СД₂ продемонстрирована во многих исследованиях (UKPDS, STOP-NIDDM, DIGAMI) [14, 27]. Однако, главной проблемой является выбор препарата с учетом наличия СН и инсулинорезистентности. Исследования, посвященные изучению эффективности метформина у

пациентов с ХСН и СД₂ свидетельствуют о том, что его польза превышает его возможное осложнение. Риск развития смерти у больных с СД₂, получавших метформин был ниже на 24,0% [30]. Это связано с тем, что терапия метформином сопровождается улучшением ФК ХСН, показателей центральной гемодинамики, качества жизни, а также вазопротективным действием, которые не связаны с гипогликемической эффективностью метформина [16].

Одним из эффективных путей успешного лечения ХСН, развивающегося на фоне МС является лечение СД₂, в основе которого лежит инсулинорезистентность. Последний, в свою очередь является предиктором ХСН, приводящий к ремоделированию ЛЖ [5, 17]. Возможность предотвратить прогрессирование ХСН с помощью успешного лечения СД-2 продемонстрирована во многих исследованиях (UKPDS, STOP-NIDDM, DIGAMI) [19]. Однако, главной проблемой является выбор препарата с учетом наличия СН и инсулинорезистентности.

Исследования, посвященные изучению эффективности метформина у пациентов с ХСН и СД₂ свидетельствуют о том, что его польза превышает его возможное осложнение. Риск развития смерти у больных с СД₂, получавших метформин был ниже на 24,0% [16, 21]. Это связано с тем, что терапия метформином сопровождается улучшением ФК ХСН, показателей центральной гемодинамики, качества жизни, а также вазопротективным действием, которые не связаны с гипогликемической эффективностью метформина [15, 22, 29].

Полученные данные наводят на мысль, что благоприятный эффект метформина можно связать с его абсолютно уникальной недавно обнаруженной способностью резко уменьшать гемодинамические нарушения на уровне микроциркуляторного русла, особенно развивающейся при постишемической реперфузии. Большинство эффектов метформина опосредовано активацией, АМФК, который играет важнейшую роль в

регуляции углеводного и липидного обмена, а также контролирует энергетический баланс в клетке.

Проведенные исследования подтвердили, АМФК активно участвует в регуляции метаболизма, включая синтез и окисление жирных кислот, угнетение печеночной продукции глюкозы, активацию гликолиза, подавление синтеза триглицеридов и белков, повышает фосфорилирование и активность эндотелиальной NO-синтазы. В результате активация АМФК приводит к повышению устойчивости миокарда к таким стрессорным факторам, как ишемия и гипоксия, уменьшению эндотелиальной дисфункции, уменьшению оксидативного стресса и выработки активных форм кислорода, улучшению утилизации глюкозы и биологической активности инсулина. Такая метаболическая активность делает этот фермент одним из основных факторов защиты сердечно-сосудистой системы в условиях СД и ИБС [15, 16].

Положительный эффект от проводимой стандартной терапии отмечался и со стороны параметров ренальной функции. Так у больных с ХСН без МС 3-х месячная стандартная способствовала достоверному снижению клиренса креатинина крови на 15,5% ($P < 0,01$) и увеличению СКФ на 14,8% ($P < 0,01$) в отличие от исходных данных. Проведенная стандартная терапия способствовало уменьшению количества выявляемой МАУ. Если до лечения в I группе у 9-х больных (25%) выявлялась МАУ, то после лечения у 4-х больных была выявлена МАУ (11,1%).

Наблюдалось снижение уровня креатинина крови на 14,4% ($P < 0,01$) и увеличение СКФ на 14,9% ($P < 0,01$) во ПБ группе исследования на фоне стандартной терапии с применением аторвастатина. Выявляемость МАУ в данной группе больных после лечения составила 3 больных (21,4%) в отличие от исходных 7 (50%) больных.

Положительная динамика показателей ренальной функции наблюдалось у больных ШБ группы на фоне дополнительного 3-х месячного применения аторвастатина и метформина. При этом отмечалось достоверное уменьшения

креатинина на 11,6% ($P<0,05$) и соответственно повышение СКФ на 19,2% ($P<0,01$) в отличие от исходных данных (рис. 4.7.). После трехмесячной терапии МАУ выявлялась у 3 больных (27,3%) с ХСН и МС, в отличие от исходных 7 (63,6%) больных с МАУ.

На фоне проводимой терапии периндоприлом, бисопрололом и спиронолактоном во ПА группе отмечались менее выраженные изменения со стороны показателей ренальной функции. Так через 3 месяца лечения у больных с ХСН и МС (АГ+ДЛП+ГТГ+АО) уровень креатинина снизился на 10,4% и соответственно СКФ возрос на 12,1% в отличие от исходных данных ($P<0,05$). Значения данных показателей в ША группе были не достоверными.

У больных I группы с ХСН HFmrEF без МС 3-х месячная стандартная терапия способствовала достоверному снижению клиренса креатинина крови на 19,5% ($P<0,01$) и увеличению СКФ на 25,3% ($P<0,001$) в отличие от исходных данных. При этом отмечалось значительное уменьшение количества пациентов с МАУ (11-х (55%) больных против 5-и (25%)). Наблюдалось снижение креатинина крови на 13,8% ($P<0,05$) и увеличение СКФ на 17,6% ($P<0,01$) во ПБ группе исследования. Выявляемость МАУ в данной группе больных после лечения составила 4 больных (33,3%) в отличие от исходных 8 (66,6%) больных.

В ШБ группе в динамике 3-х месячного стандартного лечения с дополнительным применением метформина и аторвостатина отмечалось достоверное уменьшения креатинина крови на 18,9% ($P<0,01$) и соответственно повышение СКФ на 14,9% ($P<0,05$) в отличие от исходных данных. После трехмесячной терапии МАУ выявлялась у 5 больных (35,7%) с ХСН и МС, в отличие от исходных 9 (64,3%) больных с МАУ. На фоне проводимой терапии периндоприлом, бисопрололом и спиронолактоном во ПА и ША группах значения параметров ренальной функции были не достоверными.

Таким образом, стандартное лечение и добавление к нему аторвостатина, а также метформина наряду с улучшением клинических

проявлений ХСН способствовали улучшению функции почек. В результате этого в группах уменьшилось количество больных с тяжелыми стадиями ХБП, а также снижение комбинированного риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от степени снижения СКФ и выраженности альбуминурии. Наиболее выраженное улучшение функции почек наблюдалось в I-ой во ПБ и в ПБ групп.

Эффективность проводимой терапии у больных с ХСН с сохраненной ФВЛЖ на фоне проводимой базисной и комбинированной терапии ХСН и МС отмечалась более существенная динамика параметров ренальной функции. Базисная терапия ХСН, включающая сочетание периндоприла, бисопролола и спиронолактона у больных с МС и с ХСН промежуточной ФВЛЖ характеризуется сравнительно низкой эффективностью.

Наличие компонентов МС, в частности ДЛП, ИР и гипергликемии при развитии ХСН сопровождается подключением дополнительных патофизиологических процессов, которые усугубляют клинико-патогенетические проявления заболевания, в том числе и функцию почек. Данное состояние в свою очередь проявляется кардиоренальным синдромом.

Исследование ADVANCE и PREMIER показало [22], что терапия периндоприлом приводила к достоверному снижению МАУ и уменьшению риска развития микро- и макрососудистых осложнений, а также снижает общую смертность и смертность от ССО у больных с ХСН и СД [6, 19, 22]. Данные исследования доказали, что положительный эффект на КРС зависел не только от степени антигипертензивного эффекта, но и нефропротективного действия АПФ ингибитора [6, 22].

Наиболее вероятными механизмами достижения подобных эффектов на фоне лечения ХСН и МС являются улучшение ЭФ, снижение выраженности сосудистого воспаления (за счет уменьшения секреции провоспалительных цитокинов из моноцитов), замедление прогрессирования атеросклероза (стабилизация бляшек, уменьшение продукции свободных радикалов) и ремоделирования сосудов (уменьшение пролиферации миоцитов сосудистой

стенки) [6, 22, 29]. На фоне терапии статинами снижается активность САС и замедляется развитие декомпенсации. Статины ингибируют активацию бета-адренорецепторов и замедляют процессы апоптоза [5, 6, 22]. За счет блокирования синтеза мевалоновой кислоты статины уменьшают интенсивность процессов фиброза и гипертрофии миокарда [7, 12, 19].

Вклад метформина на положительную динамику структурно-геометрических показателей ЛЖ и функционального состояния ЛЖ, функциональное состояние почек, а также на параметры ЭФ опосредовано активацией, аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМФК) [14, 28]. В результате активация АМФК приводит к повышению устойчивости миокарда к таким стрессорным факторам, как ишемия и гипоксия, уменьшению ЭД, уменьшению оксидативного стресса и выработки активных форм кислорода, улучшению утилизации глюкозы и биологической активности инсулина. Такая метаболическая активность делает этот фермент одним из основных факторов защиты ССС в условиях СД и ИБС [24, 31, 32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболический синдром является уникальным сочетанием важнейших и провоцирующих факторов риска ССЗ. Существуют различные формы МС в зависимости от количества и комбинации симптомов [10, 29]. Классическая ее форма, основными компонентами которого являются дислипидемия и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ/СД₂), сопровождается глубокими, метаболически взаимосвязанными атеротромботическими нарушениями [7, 33]. Относительный риск развития сердечной недостаточности при сахарном диабете 2-го типа превышает относительный риск развития ХСН при артериальной гипертензии, курении, гиподинамии и клапанных пороках [3, 18]. Примерно 40% больных СД₂ умирают в течении 1 года после первой госпитализации по поводу ХСН [16, 30]. Смертность среди больных с МС 2 раза больше по сравнению с больными без метаболических нарушений [26].

Это связано с отягощающим действием компонентов МС на развитие и прогноз ХСН, которое реализуется через различные взаимосвязанные механизмы: инсулинорезистентность, атеросклероз, воспаление, специфическая диабетическая кардиомиопатия и т.д. [9, 12, 22].

Все это указывает на важность нивелирования проявлений метаболических нарушений в повышении эффективности лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ХСН при МС.

Известно, что в основе развития ХСН у больных, перенесших ИМ, лежит ремоделирование левого желудочка (ЛЖ): структурно-функциональная перестройка ЛЖ и нарушение его систолической и диастолической функции. Выраженность этих изменений со стороны сердца и дальнейшее её состояние зависит от целого ряда факторов, в частности, от функционального состояния почек. В 2008 г. была разработана и принята концепция кардиоренальных взаимодействий [5, 52, 17]. Хроническая болезнь почек (ХБП), основной причиной которого является СД₂, признана независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и эквивалентом ИБС по риску ССЗ [2, 28].

В настоящей работе было проведено исследование функционального состояния почек, а также характера кардиоренальной взаимосвязи у больных с ХСН с сохраненной и промежуточной ФВЛЖ в зависимости от наличия и тяжести МС.

Исследования показали, что у больных с ХСН имеются проявления нарушения функции почек, выраженность которого зависела как от уровня ФВЛЖ ХСН, так и от тяжести МС. Исследование параметров функционального состояния почек показало, что в I группе больных с ХСН HFrEF у 12-х больных (28,5%) из 42 больных выявлена МАУ (МАУ \geq 0,200мг/л). Клиренс сывороточного креатинина в этой группе составил 88,02 \pm 7,58 мкмоль/л, а СКФ 87,14 \pm 6,13 мл/мин. Во II группе у 18-х больных из 39 отмечалась МАУ (46,2%). Выявлено также незначительное снижение СКФ (P>0,05). При этом отмечалось повышение уровня

сывороточного креатинина на 11,4% ($P < 0,05$). При анализе параметров ренальной функции в III группе выявлено достоверное снижение СКФ на 15,0% ($P < 0,01$) при повышении уровня креатинина крови на 13,3% ($P < 0,05$) по отношению к данным I группы исследования. В данной группе больных у 19-и выявлялась микроальбинурия, которая составила 67,9%. Отмечалась достоверная разница между значениями СКФ II и III группы больных с ХСН HFpEF (сохраненной ФВ) на 8,7% ($P < 0,05$).

При исследовании параметров функционального состояния почек у больных с ХСН HFmrEF I группы у 10-х больных (35,7%) из 28 была выявлена МАУ. Клиренс сывороточного креатинина в данной группе составил $89,0 \pm 8,49$ мкмоль/л, а уровень СКФ составил $88,58 \pm 8,36$ мл/мин.

При развитии МС во II группе больных у 16-х больных из 28-х отмечалась МАУ (53,6%). Установлено также снижение СКФ на 11,3% ($P < 0,05$) при повышении уровня сывороточного креатинина на 12,7% ($P < 0,01$) в отличие от данных I группы исследования. Дальнейший анализ параметров ренальной функции в III группе ХСН HFmrEF выявил значимое снижение СКФ (на 23,0%; $P < 0,01$) при значительном повышении уровня креатинина крови (на 21,8%; $P < 0,01$) по отношению к данным I группы. Также в III группе больных с ХСН и МС (+СД₂) у 24 больных (85,7%) из 32 была выявлена микроальбинурия.

Нарушение функционального состояния почек, выраженность и характер этой дисфункции зависит от наличия и характера представленности компонентов МС. Было установлено, что ХСН без МС протекает с менее выраженными проявлениями дисфункции почек, в отличии от больных с МС. Поражение почек может вызывать каждый из компонентов МС. Сочетание АО, артериальной гипертензии и гипертриглицеридемии является независимым предиктором снижения СКФ. АГ в сочетании с нарушениями углеводного и липидного обмена является независимым фактором поражения почек (увеличения мочевой экскреции альбумина, повышение концентрации сывороточного креатинина и снижения СКФ).

Далее были изучены кардиоренальные взаимоотношения при ХСН и МС путем выявления корреляционных взаимосвязей между уровнем СКФ и кардиоваскулярными показателями. Так в I группе больных с ХСН сохраненной ФВ (HFpEF) отмечалась отрицательная умеренная корреляционная связь между СКФ и параметрами МС: уровнем ТГ крови ($r = -0,37$; $P < 0,05$) и уровнем САД ($r = -0,39$; $P < 0,05$).

Во II группе больных с ХСН HFpEF и МС умеренная корреляция наблюдалась между уровнем СКФ и показателем систолической функции ЛЖ (ФВ) - ($r = 0,38$; $P < 0,05$), показателем диастолической функции ЛЖ (PE/PA соотношения) - ($r = 0,40$; $P < 0,05$) и показателем эндотелиальной функции (ЭЗВД) - ($r = 0,38$; $P < 0,05$).

В III группе исследования с ХСН сохраненной ФВ и МС (+СД₂) отмечалась достоверная корреляционная взаимосвязь между СКФ и показателем диастолической функции ЛЖ (PE/PA соотношения) - ($r = 0,39$; $P < 0,05$) и показателем эндотелиальной функции (ЭЗВД) - ($r = 0,40$; $P < 0,05$). Также в данной группе отмечалась существенная корреляционная взаимосвязь между уровнем СКФ и параметрами МС: ЛПВП ($r = 0,39$; $P < 0,05$) и уровнем глюкозы крови натощак ($r = -0,42$; $P < 0,05$).

Изучение кардиоренальных взаимоотношений у больных с промежуточной ФВ (HFmrEF), также выявили существенные корреляционные взаимосвязи между изученными параметрами. В I группе больных с ХСН HFmrEF отмечалась средняя корреляционная связь между СКФ и параметрами МС: уровнем ТГ крови ($r = -0,37$; $P < 0,05$), ИМТ ($r = -0,49$; $P < 0,05$) и уровнем глюкозы крови натощак ($r = -0,46$; $P < 0,05$). Также в данной группе выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем СКФ и ФВЛЖ ($r = 0,58$; $P < 0,05$), IVRT ($r = -0,49$; $P < 0,05$), ЭЗВД ($r = -0,69$; $P < 0,01$), что подтверждает о значимости метаболического синдрома в развитии и прогрессировании КРС у больных с ХСН.

Во II группе больных с ХСН HFmrEF и МС значимая корреляционная взаимосвязь наблюдалась между уровнем СКФ и показателем систолической

функции ЛЖ (ФВ) - ($r= 0,72$; $P<0,01$), показателем диастолической функции ЛЖ (IVRT) - ($r= 0,-55$; $P<0,01$), а также между параметрами МС и уровнем СКФ: ИМТ ($r= -0,39$; $P<0,05$) и САД ($r= -0,39$; $P<0,05$).

В III группе исследования с ХСН промежуточной ФВ и МС (+СД₂) отмечалась достоверная корреляционная взаимосвязь между СКФ и показателем систолической функции ЛЖ (ФВ) - ($r= 0,45$; $P<0,01$) и показателем диастолической функции ЛЖ (PE/PA соотношения) - ($r= 0,46$; $P<0,01$). Также в данной группе отмечалась существенная корреляционная взаимосвязь между уровнем СКФ и параметрами МС: ТГ ($r= -0,40$; $P<0,05$) и уровнем глюкозы крови натощак ($r= -0,44$; $P<0,05$).

Таким образом, МС у больных с ХСН усугубляет нарушение функции почек, которая развивалась в качестве одного из главных патогенетических звеньев ХСН. Установлено, что по мере прогрессирования МС (присоединение СД₂ к другим компонентам МС) нарастают явления функциональной недостаточности почек.

Сердечная и ренальная недостаточность взаимосвязаны с помощью симпатической нервной системы [5, 8, 13]. При сердечной недостаточности ренальная дисфункция является сильным предиктором летальности [10, 21]. Это указывает на важность оценки комбинированного риска прогрессирования ХБП и развития ССО в зависимости от степени снижения СКФ и выраженности альбуминурии. Свидетельством значимости МС в характере клинических проявлений ХСН является установленная зависимость выявленных нарушений от выраженности МС. Нарушение функционального состояния почек, выраженность и характер этой дисфункции зависит от наличия и характера представленности компонентов МС. Нами установлено, что ХСН без МС протекает с менее выраженными проявлениями дисфункции почек, в отличие от больных с МС.

Исследования GUBBIO и DESIRE показали, что при увеличении ИМТ с проявлением АО возрастает риск повышения экскреции альбумина с мочой [17]. Среди традиционных метаболических факторов риска сочетание

гипертриглицеридемии и СД₂ является наиболее неблагоприятным в развитии ХБП [2, 3, 20]. Компоненты МС, особенно нарушения липидного и углеводного метаболизма у больных с ХСН и МС являются независимыми предикторами нефропатии. Инсулинорезистентность, являясь неотъемлемым компонентом МС, взаимосвязана с почечной дисфункцией. В последнее время стало очевидным, что решающую роль в поражении почек у больных с МС принадлежит медиаторам, секретируемым адипоцитами, оказывающими повреждающее действие на клубочковый эндотелий и ткань почки. В условиях изменения сосудистого русла почек (АГ, ДЛП, СД) нарушений нейрогуморальной регуляции (активация РААС при ХСН) развивается гиперфльтрация в клубочках, которая в настоящее время рассматривается как основной фактор, повреждающий мембрану клубочков и приводящая к гибели нефрона [2, 33]

Таким образом, результатами настоящих исследований установлено, что МС у больных с ХСН является важным фактором, ухудшающим клинические проявления заболевания, снижающим физическую работоспособность и КЖ. В основе всего этого лежит более выраженное поражение сердечно-сосудистой системы: прогрессирование постинфарктного ремоделирования сердца и ЭД с дальнейшим ухудшением кардиоваскулярных взаимоотношений, а также снижение функции почек с ухудшением кардиоренальных взаимоотношений. Эти негативные процессы развиваются на фоне сложных нарушений вегетативной и нейрогуморальной регуляции. Все это указывает на необходимость смягчения и по возможности устранения влияния отдельных компонентов МС на организм и в первую очередь на сердечно-сосудистую систему. В связи с этим дальнейшее наше исследование было направлено на изучение эффективности стандартной терапии ХСН у больных без и с МС, а также наличия возможности усиления эффективности лечения путем воздействия на основные компоненты МС – СД₂, дислипидемия и АГ.

Отягощающее действие компонентов МС на развитие и прогноз ХСН

обусловлено рядом тесно связанных между собой механизмов. Во-первых, это группа факторов сердечно-сосудистого риска, входящих в синдром инсулинорезистентности: дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение и воспаление [19, 26]. Во-вторых, СД способствует развитию коронарного атеросклероза и реализует отрицательное влияние на ХСН через прогрессирование ИБС [25, 28]. В-третьих, СД₂ предрасполагает к развитию сердечной недостаточности вследствие развития специфической кардиомиопатии [11, 18, 24]. Последняя в свою очередь связана с развитием микроангиопатией, метаболическими нарушениями, ЭД и фиброзом [10, 19]. Воздействие на подвергшийся стрессу эндотелий или стимуляция ангиогенеза у больных с ХСН могут способствовать сохранению функции органов мишеней и замедлить прогрессирование патологии [12, 16].

Улучшение исходов сердечно-сосудистых заболеваний, потенциально связанных с терапией аторвастатином и метформином, можно объяснить ее положительным влиянием на метаболические факторы риска ССЗ [24, 25, 32]. Антиметаболическая терапия была эффективна в отношении показателей дислипидемии и коагуляции, веса и индекса массы тела [24, 25]. Причем снижение антропометрических показателей превышало подобное на терапии препаратами сульфонилмочевины [15, 24]. Статины способствуют значительному снижению концентрации ЛПНП, ТГ и увеличению ХС ЛПВП [5, 15, 18]. Программа профилактики диабета (Diabetes Prevention Program) продемонстрировала уменьшение случаев метаболического синдрома на 17% среди пациентов, принимавших метформин, по сравнению с плацебо [12, 25]. Несмотря на то что изменение образа жизни приводило к снижению частоты метаболического синдрома на 41% и улучшению всех его показателей, терапия метформином была результативнее в отношении изменения показателей окружности талии, контроля гликемии и повышения уровня липопротеинов высокой плотности [14, 28].

Установлено, что на фоне терапии статинами снижается активность САС и замедляется развитие декомпенсации. Статины ингибируют

активацию бета–адренорецепторов и замедляют процессы апоптоза [8, 9, 18]. За счет блокирования синтеза мевалоновой кислоты статины уменьшают интенсивность процессов фиброза и гипертрофии миокарда [7, 17]. Показано, что терапия статинами снижает частоту возникновения мерцательной аритмии, являющейся независимым отрицательным прогностическим фактором у пациентов с ХСН [5, 9, 26]. Показано, что розувастатин и аторвастатин способны также снижать уровень активации тромбоцитов, антитромбина III и V фактора.

СД₂, в основе которого лежит инсулинорезистентность, в свою очередь является предиктором развития ХСН, приводящий к ремоделированию ЛЖ [16, 23]. Возможность предотвратить прогрессирование ХСН с помощью успешного лечения СД₂ продемонстрирована во многих исследованиях (UKPDS, STOP-NIDDM, DIGAMI) [14, 27]. Однако, главной проблемой является выбор препарата с учетом наличия СН и инсулинорезистентности. Исследования, посвященные изучению эффективности метформина у пациентов с ХСН и СД₂ свидетельствуют о том, что его польза превышает его возможное осложнение. Риск развития смерти у больных с СД₂, получавших метформин был ниже на 24,0% [14, 20]. Это связано с тем, что терапия метформином сопровождается улучшением ФК ХСН, показателей центральной гемодинамики, качества жизни, а также вазопротективным действием, которые не связаны с гипогликемической эффективностью метформина [6, 19].

Одним из эффективных путей успешного лечения ХСН, развивающегося на фоне МС является лечение СД₂, в основе которого лежит инсулинорезистентность. Последний, в свою очередь является предиктором ХСН, приводящий к ремоделированию ЛЖ [5, 17]. Возможность предотвратить прогрессирование ХСН с помощью успешного лечения СД-2 продемонстрирована во многих исследованиях (UKPDS, STOP-NIDDM, DIGAMI) [15, 17]. Однако, главной проблемой является выбор препарата с учетом наличия СН и инсулинорезистентности. Исследования, посвященные

изучению эффективности метформина у пациентов с ХСН и СД₂ свидетельствуют о том, что его польза превышает его возможное осложнение. Риск развития смерти у больных с СД₂, получавших метформин был ниже на 24,0% [16, 23]. Это связано с тем, что терапия метформином сопровождается улучшением ФК ХСН, показателей центральной гемодинамики, качества жизни, а также вазопротективным действием, которые не связаны с гипогликемической эффективностью метформина [14, 32].

Полученные данные наводят на мысль, что благоприятный эффект метформина можно связать с его абсолютно уникальной недавно обнаруженной способностью резко уменьшать гемодинамические нарушения на уровне микроциркуляторного русла, особенно развивающейся при постишемической реперфузии. Большинство эффектов метформина опосредовано активацией АМФК, который играет важнейшую роль в регуляции углеводного и липидного обмена, а также контролирует энергетический баланс в клетке. Проведенные исследования подтвердили, АМФК активно участвует в регуляции метаболизма, включая синтез и окисление жирных кислот, угнетение печеночной продукции глюкозы, активацию гликолиза, подавление синтеза триглицеридов и белков, повышает фосфорилирование и активность эндотелиальной NO-синтазы. В результате активация АМФК приводит к повышению устойчивости миокарда к таким стрессорным факторам, как ишемия и гипоксия, уменьшению эндотелиальной дисфункции, уменьшению оксидативного стресса и выработки активных форм кислорода, улучшению утилизации глюкозы и биологической активности инсулина. Такая метаболическая активность делает этот фермент одним из основных факторов защиты сердечно-сосудистой системы в условиях СД и ИБС [8, 26, 32].

Результатами настоящих исследований установлено, что структурные изменения и функциональные нарушения почек у обследованных больных обусловлены не только основным заболеванием, но и сопутствующей у них

патологией – МС. Выявлены более выраженные структурно-функциональные нарушения почек у больных с МС в сравнении с больными без нее, а также нарастание этих нарушений по мере увеличения количества компонентов МС.

Это подтверждается и результатами исследования лиц с МС [23, 33], в котором установлена прямая взаимосвязь между характером поражения миокарда ЛЖ и выраженностью метаболических нарушений, т.е. МС в частности СД. Эти факты указывают на необходимость применения у больных с ХСН развивающийся на фоне МС не только препаратов, предусмотренных стандартом лечения ХСН, но и препаратов, вносящих коррекцию в метаболические нарушения.

Результатами настоящих исследований установлено, что структурные изменения и функциональные нарушения ЛЖ у обследованных больных обусловлены не только тяжестью основного заболевания, но и сопутствующей у них патологией – МС. Выявлены более выраженные структурно-функциональные нарушения ЛЖ у больных с МС в сравнении с больными без нее, а также нарастание этих нарушений по мере увеличения количества компонентов МС. Эти факты указывают на необходимость применения у больных с ХСН развивающийся на фоне МС не только препаратов, предусмотренных стандартом лечения ХСН, но и препаратов, вносящих коррекцию в метаболические нарушения [6, 22, 30]. Использование аторвастатина и метформина наравне с улучшением липидного и углеводного обмена, приводит к снижению маркеров окислительного стресса, уменьшению дисфункции эндотелия, нормализации АД, который позволяет разорвать порочный круг, устраняя глюкозо- и липотоксичность [5, 16, 18].

ДЛП является одним из основных признаков МС и фактором риска развития раннего атеросклероза. Она может быть, как следствием, так и причиной развития инсулинорезистентности. Статины, как средство нормализующие функцию эндотелиальных клеток являются одним из

эффективных медикаментозных средств, воздействующих на коронарный резерв [7, 17], проявляющийся приступами стенокардии при ангиографически нормальных эпикардальных сосудах. Результатами крупного многоцентрового исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) установлено, что статины снижают показатели заболеваемости смертности, связанные с ИБС и общей смертностью больных СД₂ типа больше чем больных без СД [21, 24].

Таким образом, наличие компонентов МС, в частности ДЛП, ИР и гипергликемии при развитии СН ишемического генеза сопровождается подключением дополнительных патофизиологических процессов, которые усугубляют клинико-патогенетические проявления заболевания, в том числе и ремоделирование ЛЖ сердца. Назначение статинов (атовастатин) и бигуанидов (метформин) усиливают антиремоделирующую эффективность препаратов базисной терапии ХСН, что связано не только с положительным их действием на липидный и углеводный обмен, но и плеотропным эффектом [12, 15, 24, 32].

Положительный эффект от проводимой стандартной терапии отмечался и со стороны параметров ренальной функции. Так у больных с ХСН без МС 3-х месячная стандартная способствовала достоверному снижению клиренса креатинина крови на 15,5% ($P < 0,01$) и увеличению СКФ на 14,8% ($P < 0,01$) в отличие от исходных данных. Проведенная стандартная терапия способствовало уменьшению количества выявляемой МАУ. Если до лечения в I группе у 9-х больных (25%) выявлялась МАУ, то после лечения у 4-х больных была выявлена МАУ (11,1%).

Наблюдалось снижение уровня креатинина крови на 14,4% ($P < 0,01$) и увеличение СКФ на 14,9% ($P < 0,01$) во ПБ группе исследования на фоне стандартной терапии с применением аторвастатина. Выявляемость МАУ в данной группе больных после лечения составила 3 больных (21,4%) в отличие от исходных 7 (50%) больных.

Положительная динамика показателей ренальной функции наблюдалось

у больных ШБ группы на фоне дополнительного 3-х месячного применения аторвастатина и метформина. При этом отмечалось достоверное уменьшения креатинина на 11,6% ($P<0,05$) и соответственно повышение СКФ на 19,2% ($P<0,01$) в отличие от исходных данных (рис. 4.7.). После трехмесячной терапии МАУ выявлялась у 3 больных (27,3%) с ХСН и МС, в отличие от исходных 7 (63,6%) больных с МАУ.

На фоне проводимой терапии периндоприлом, бисопрололом и спиронолактоном во ПА группе отмечались менее выраженные изменения со стороны показателей ренальной функции. Так через 3 месяца лечения у больных с ХСН и МС (АГ+ДЛП+ГТГ+АО) уровень креатинина снизился на 10,4% и соответственно СКФ возрос на 12,1% в отличие от исходных данных ($P<0,05$). Значения данных показателей в ША группе были не достоверными.

У больных I группы с ХСН HFmrEF без МС 3-х месячная стандартная терапия способствовала достоверному снижению клиренса креатинина крови на 19,5% ($P<0,01$) и увеличению СКФ на 25,3% ($P<0,001$) в отличие от исходных данных. При этом отмечалось значительное уменьшение количества пациентов с МАУ (11-х (55%) больных против 5-и (25%)). Наблюдалось снижение креатинина крови на 13,8% ($P<0,05$) и увеличение СКФ на 17,6% ($P<0,01$) во ШБ группе исследования. Выявляемость МАУ в данной группе больных после лечения составила 4 больных (33,3%) в отличие от исходных 8 (66,6%) больных.

В ШБ группе в динамике 3-х месячного стандартного лечения с дополнительным применением метформина и аторвастатина отмечалось достоверное уменьшения креатинина крови на 18,9% ($P<0,01$) и соответственно повышение СКФ на 14,9% ($P<0,05$) в отличие от исходных данных. После трехмесячной терапии МАУ выявлялась у 5 больных (35,7%) с ХСН и МС, в отличие от исходных 9 (64,3%) больных с МАУ. На фоне проводимой терапии периндоприлом, бисопрололом и спиронолактоном во ПА и ША группах значения параметров ренальной функции были не достоверными.

Таким образом, стандартное лечение и добавление к нему аторвастатина, а также метформина наряду с улучшением клинических проявлений ХСН способствовали улучшению функции почек. В результате этого в группах уменьшилось количество больных с тяжелыми стадиями ХБП, а также снижение комбинированного риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от степени снижения СКФ и выраженности альбуминурии. Наиболее выраженное улучшение функции почек наблюдалось в I-ой во IIБ и в IIIБ группах. Эффективность проводимой терапии у больных с ХСН с сохраненной ФВЛЖ на фоне проводимой базисной и комбинированной терапии ХСН и МС отмечалась более существенная динамика параметров ренальной функции. Базисная терапия ХСН, включающая сочетание периндоприла, бисопролола и спиронолактона у больных с МС и с ХСН промежуточной ФВЛЖ характеризуется сравнительно низкой эффективностью.

Известно, что нарушение вегетативной регуляции, в частности, активация САС является пусковым механизмом нарушения нейрогуморальной регуляции при ХСН [10, 13, 16]. Учитывая данный факт, а также полученные нами данные, указывающие на наличие особенностей нарушения ВСР у больных с ХСН в основе которого лежат метаболические изменения с нарушением функционирования адренорецепторов, представляет интерес влияние лечения на ВСР у больных с ХСН и МС.

В конце прошлого столетия многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями доказана роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе ХСН [4, 16] и других заболеваний сердечно-сосудистой системы. С другой стороны, нельзя рассматривать МС без ЭД. Данный факт получил свое подтверждение и в результатах настоящего исследования. У больных ХСН без МС в сравнении с КГ имеется несоразмерное увеличение диаметра ППА в ответ на увеличение в нем скорости кровотока в условиях реактивной гиперемии. Эти данные свидетельствуют о нарушении регулирующий тонус функции эндотелия. Развитие ХСН на фоне МС сопровождается более

выраженными проявлениями ЭД. Все сердечно-сосудистые заболевания, в частности ХСН зачастую развиваются у больных с АГ, ГХС, АО и СД₂, которые значительно повышают смертность от ССЗ [22]. По данным Демина А.А. с соавт. [4, 13] кардио-метаболический синдром имеет место у 10-25 % населения экономически развитых и развивающихся стран, а по данным NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) [16] у 35-39 % населения США.

Вышеприведенные факты имеют важное прикладное значение и определяют отношение к ЭД как к самостоятельному объекту терапевтического воздействия [26]. Доказано, что многие препараты, применяемые в кардиологической практике положительно влияют на функции эндотелия [28]. Применение базисной терапии ХСН, т.е. препаратов, входящих в основную группу способствуют не только улучшению гемодинамики и других клинических проявлений болезни, но и восстановлению эндотелиальной функции.

Наличие компонентов МС, в частности ДЛП, ИР и гипергликемии при развитии ХСН сопровождается подключением дополнительных патофизиологических процессов, которые усугубляют клинко-патогенетические проявления заболевания, в том числе и функцию почек. Данное состояние в свою очередь проявляется кардиоренальным синдромом. Исследование ADVANCE и PREMIER показало [22, 32], что терапия периндоприлом приводила к достоверному снижению МАУ и уменьшению риска развития микро- и макрососудистых осложнений, а также снижает общую смертность и смертность от ССО у больных с ХСН и СД [30]. Данные исследования доказали, что положительный эффект на КРС зависел не только от степени антигипертензивного эффекта, но и нефропротективного действия АПФ ингибитора [18].

Наиболее вероятными механизмами достижения подобных эффектов на фоне лечения ХСН и МС являются улучшение ЭФ, снижение выраженности сосудистого воспаления (за счет уменьшения секреции провоспалительных

цитокинов из моноцитов), замедление прогрессирования атеросклероза (стабилизация бляшек, уменьшение продукции свободных радикалов) и ремоделирования сосудов (уменьшение пролиферации миоцитов сосудистой стенки) [16]. На фоне терапии статинами снижается активность САС и замедляется развитие декомпенсации. Статины ингибируют активацию бета-адренорецепторов и замедляют процессы апоптоза [18]. За счет блокирования синтеза мевалоновой кислоты статины уменьшают интенсивность процессов фиброза и гипертрофии миокарда [7, 12].

Вклад метформина на положительную динамику структурно-геометрических показателей ЛЖ и функционального состояния ЛЖ, функциональное состояние почек, а также на параметры ЭФ опосредовано активацией, аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМФК) [19]. В результате активация АМФК приводит к повышению устойчивости миокарда к таким стрессорным факторам, как ишемия и гипоксия, уменьшению ЭД, уменьшению оксидативного стресса и выработки активных форм кислорода, улучшению утилизации глюкозы и биологической активности инсулина. Такая метаболическая активность делает этот фермент одним из основных факторов защиты ССС в условиях СД и ИБС [12, 24].

ВЫВОДЫ:

1. Наличие МС у больных с ХСН является фактором, отягощающим клинические проявления заболевания, которое проявляется снижением ТФН, ухудшением КЖ, нарастанием выраженности симптомов ХСН с уменьшением функциональной активности больных. Свидетельством значимости МС в характере клинических проявлений ХСН является установленная зависимость выявленных нарушений не только от тяжести заболевания (при сохраненной и промежуточной ФВЛЖ), но и от представленности компонентов МС (наличие ДЛП, ГТГ, АГ, АО и СД₂).

2. МС у больных с ХСН (при сохраненной и промежуточной ФВЛЖ) способствует прогрессированию функциональной недостаточности почек, проявляющийся в увеличении клиренса креатинина, снижении СКФ и развитии МАУ. Наиболее выраженное поражение почек имеет место при сочетании СД₂ с АГ, ДЛП, ГТ и АО (), в основе которого лежит развитие гипертензивной и диабетической нефропатии и ЭД, а также развитие и прогрессирование кардиоренального синдрома.

3. МС, особенно поликомпонентная ее форма, при наличии СД₂ отрицательно влияя на клинико-патогенетические проявления ХСН способствует дальнейшему прогрессированию заболевания, повышая риск сердечно-сосудистых осложнений. Это наряду с применением стандартной терапии ХСН требует коррекции метаболических нарушений.

4. У больных с ХСН и МС, особенно с тяжелыми проявлениями МС в сравнении с больными без МС отмечается низкая эффективность от 3-х месячной стандартной терапии ХСН по восстановлению функции почек и уменьшению клинических симптомов ХБП при ХСН и МС.

5. 3-х месячное лечение больных с ХСН и МС, особенно с тяжелыми проявлениями МС с применением стандартной терапии в отличие от больных без МС не дает желаемого антиремоделирующего эффекта, а также желаемого результата по восстановлению функции почек, нормализации кардиоваскулярных и кардиоренальных взаимоотношений.

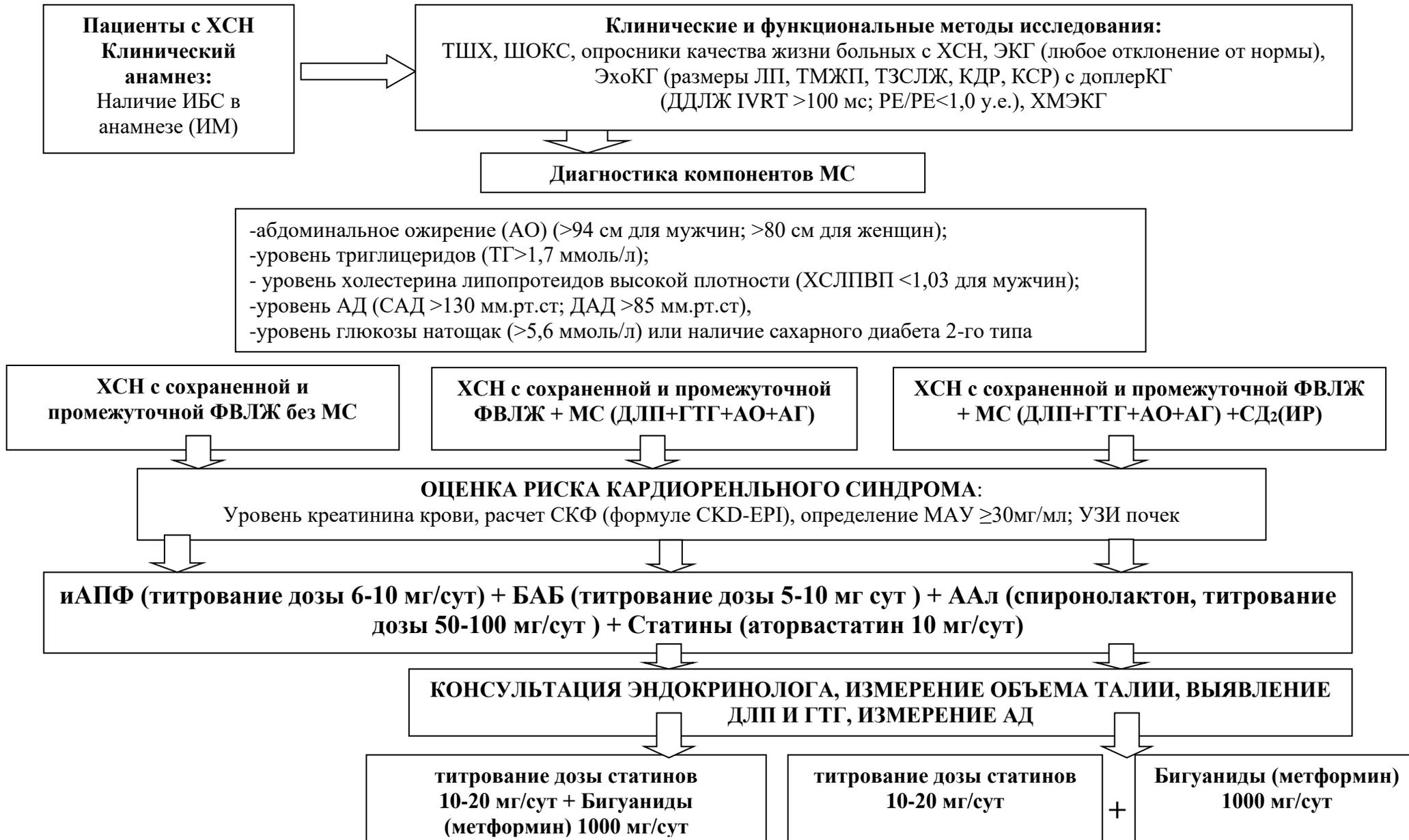
6. Лечение больных с ХСН и МС в течение 3-х месяцев с добавлением к стандартной терапии аторвастатина, а при наличии СД₂ и метформина дает хороший антиремоделлирующий эффект, нормализуя кардиоваскулярные взаимоотношения, желаемый результат по улучшению функции почек и вегетативной регуляции организма, восстановлению кардиоренальных взаимоотношений.

Практические рекомендации:

1. У всех больных с ХСН рекомендуется проводить диагностику МС – определять наличие компонентов МС с использованием антропометрических, лабораторных и инструментальных методов исследования.
2. У всех больных с ХСН, особенно при ее сочетании с МС рекомендуется верифицировать хроническую болезнь почек (ХБП), на основании этого проводить оценку комбинированного кардиоренального риска.

3. При развитии ХСН у больных с МС наряду с применением стандартной терапии, рекомендуется проводить терапию метаболического синдрома с использованием гиполипидемических (при наличии АГ, ГТ, АО и атерогенной ДЛП – статины (аторвастатин в дозе 10-20 мг/сут)) и гипогликемических препаратов (при наличии СД₂: HbA_{1c}>6,5%, глюкоза венозной плазмы натощак >6,0 ммоль/л – гипогликемическая терапия (метформин 1000 мг/сут) в соответствии с IDF Global Guideline, 2005).

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХСН И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев Т.А., Цой И.А., Ахматов Я.Р. Новое в лечении хронической сердечной недостаточности по результатам рекомендаций Европейского общества Кардиологов 2016 года // Кардиология Узбекистана. – г.Ташкент. – 2017. - №1. – С51-54.
2. Аладинский В.А., Никифоров Н.Г., Темченко А.В., Котяшово С.Ю., Горлова О.Ю., Азарова И.Н., Орехов А.Н. Молекулярно – клеточные изменения при атеросклерозе. // Клиническая медицина. – 2015. - №6. – С. 14-18.
3. Аляви Б.А. Метаболический синдром // Учебно-методическое пособие. – Ташкент. – 2016г. – С. 15-33.
4. Арутюнов А. Г., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П., и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015;55 (5):12–21.
5. Атаходжаева Г.А. Качество жизни и функциональное состояние почек у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом // Журнал ”Терапевтический вестник Узбекистана”, Ташкент, 2015 й, №2, 202-207 стр
6. Атаходжаева Г.А., Рахимов Ш.М. Роль метаболических факторов в развитии эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью// Журнал «Кардиология Узбекистана» 2015 г., №1 (35), стр 42-46
7. Бардымова Т.П., Потасов К.В., Цыретова С.С., Донирова О.С. Сахарный диабет 2-го типа и ишемической болезни сердца. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2017. – Т2. №1(113). – С.100-108.

8. Даминов Б.Т., Абдуллаев Ш.С. Left ventricular structure during antihypertensive treatment in patients with chronic kidney disease//International Journal of BioMedicine. Brooklin. NY, USA. 2016. №6 (1) 18-21.
9. Камилова У.К., Аликулов И.Т., Расулова З.Д. Сурункали юрак етишмовчилиги билан ҳасталанган беморларда эналоприл ва лизиноприлни буйраклар функционал ҳолатига таъсири // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2015. - №2. – С. 54-56.
10. Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А. Амиркулов Б.Д. и соавт. Актуальные проблемы сердечной ресинхронизирующей терапии у больных с тяжелой формой ХСН //Кардиология Узбекистана.–2015.–№3.–С. 79-85.
11. Максютлова Л.Ф., Максютлова А.Ф., Биккинина Г.М. Исследование кардиопротективной и антиишемической эффективности стандартной терапии ишемической болезни сердца с включением периндоприла аргинина у больных пожилого возраста // Российский кардиологический журнал. – 2016. - №3(131). – С. 92-96.
12. Мареев Ю. В., Мареев В. Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. Кардиология. 2017;57 (S4):20–30.
13. Поляков Д. С., Фомин И. В., Валикулова Ф. Ю. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА – ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА–Д– ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17 (5):299–305.
14. Резник Е.В. Особенности поражения органов-мишеней у больных с хронической сердечной недостаточностью. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва. 2016; 500 с.

15. Рекомендации по диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC Рабочая группа по диабету и предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) // Кардиология Узбекистана. – 2014. №4. – С. 73-84.
16. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 (избранные положения) // Ліки України • Medicine of Ukraine. - 2016. - №7-8 (203-204). – С. 8-12.
17. Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского Общества кардиологов (ESC) При участии: Ассоциации Сердечной Недостаточности (ACH) в составе ESC// Российский кардиологический журнал. -2017. - №1 (141). - С7-81.
18. Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; (8):7–13.
19. AlFaleh H, Elasfar AA, Ullah A, AlHabib KF, Hersi A, Mimish L et al. Worsening heart failure in «real-world» clinical practice: predictors and prognostic impact: WHF in «real-world» clinical practice. European Journal of Heart Failure. 2017;19 (8):987–95.
20. Atakhodjaeva G.A., Baratova D.S. ANTI-REMODELING THERAPY TO PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND METABOLIC SYNDROME //East European Scientific Journal (Warsaw, Poland) East European Scientific Journal (Warsaw, Poland) #1(52), 2020 part 2, page 22-26
21. Damman K., Gori M., Claggett B. et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure. JACC Heart Fail. 2018.

22. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2016 of the European Society of Cardiology. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. // Eur. Heart J. - 2016. - Vol. 10. - P. 1093-1128.
23. Hoes MF, Grote Beverborg N, Kijlstra JD, Kuipers J, Swinkels DW, Giepmans BNG et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function: Impaired contractility in iron-deficient cardiomyocytes. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20 (5):910–9.
24. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373 (3):232–42.
25. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie M, Glasziou P et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technology Assessment [Internet]*. 2009 [cited on February 1, 2018];13 (32).
26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. (Suppl.)* 2013; 3: 259-305
27. Lipska KJ. Metformin Use in Patients With Historical Contraindications. *Annals of Internal Medicine*. 2017;166 (3):225.
28. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie M, Glasziou P et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technology Assessment [Internet]*. 2009 [cited on February 1, 2018];13 (32).

29. Preeti J., Alexandre M., Pupalan I. et al. Chronic Heart Failure and Comorbid Renal Dysfunction — A Focus on Type 2 Cardiorenal Syndrome. *Curr Cardiol Rev.* 2016; 12 (3): 186-94.
30. Ponikowski P., A. Voors A., D. Anker S., et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(1):7-81
31. Sen J., Chung E., McGill D. Tolvaptan for Heart Failure in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ.* 2018; 27 (8): 928-939.
32. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2015;3 (5):356–66.
33. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APhA / ASH / ASPC / NMA / PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;71 (19):e127–248.
34. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM et al. 2017 ACC / AHA / HFSA Focused Update of the 2013 ACCF / AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136 (6):e137–61.