

## ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОЙ И ОСМОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Егунева Л.Н.<sup>1</sup>, Белова М.А.<sup>1</sup>, Копылов Ю.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия (460000, Оренбург, ул. Советская, 6), e-mail: orgma@esoo.ru

Проведен анализ лабораторных показателей состояния натрийуретической и осморегулирующей функций почек у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Сопоставлены показатели у больных с разными стадиями ХСН и у здоровых лиц. Проведен расчет показателей парциальных функций почек. При ХСН снижается экскреторная фракция натрия и повышается реабсорбция натрия в дистальном отделе нефрона. Снижается осмоляльность мочи, клиренс осмотически активных веществ и индекс осмотического концентрирования. При ХСН IIА стадии отмечается увеличение осмоляльности сыворотки крови. При всех стадиях ХСН по результатам пробы Зимницкого выявлена никтурия, снижение относительной плотности мочи. Дисфункция почек выявляется уже у пациентов с ХСН I стадии, не имеющих явных признаков задержки жидкости в организме и нарастает по мере прогрессирования ХСН. Изменения функционального состояния канальцев почек предшествуют клиническим проявлениям ХСН и изменениям фракции выброса левого желудочка.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, осмоляльность, дисфункция почек.

## THE LABORATORY INDICATORS OF NATRIURETIC AND OSMOREGULATION RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Eguneva L.N.<sup>1</sup>, Belova M.A.<sup>1</sup>, Kopylov Y.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia (460000, Orenburg, Sovetskaya str.,6), e-mail: orgma@esoo.ru

The laboratory indicators natriuretic and osmoregulation renal function in patients with chronic heart failure (CHF) were analysed. Compared parameters in patients with different stages of chronic heart failure and healthy individuals. The calculation of the partial indicators of renal function. In CHF reduced excretory fraction of sodium and increased sodium reabsorption in the distal nephron. Reduced urine osmolality, clearance osmotically active substances and the osmotic concentration index. In CHF, stage IIА marked increase in serum osmolality. At all stages of heart failure as a result of the sample of Zimnitsky, reduction of relative density of urine was revealed. Renal dysfunction already detected in patients with chronic heart failure stage I, who have no obvious signs of fluid retention in the body and increases with the progression of heart failure. Changes in the functional state of the kidney tubules precede clinical manifestations of heart failure and changes in left ventricular ejection fraction.

Keywords: chronic heart failure, osmolality, renal disfunction

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одна из острейших медико-социальных проблем большинства развитых стран мира. Актуальность ее определяется неуклонным ростом заболеваемости ХСН и неблагоприятным прогнозом. В основе развития дисфункции почек при ХСН лежит нейрогуморальный дисбаланс, который приводит к избыточной задержке натрия и воды и прогрессированию симптомов ХСН [2]. Установлено, что нарушенная функция почек является независимым фактором риска сердечной недостаточности [10], прогрессивно утяжеляет течение ХСН и усложняет лечение таких больных [8]. По некоторым данным, нарушенная функция почек является более важным предиктором неблагоприятного клинического течения и смертности при ХСН, чем

функциональный класс сердечной недостаточности и снижение фракции выброса левого желудочка [6]. Исследование по программе CHARМ установило, что наличие микроальбуминурии у пациентов с ХСН увеличивает риск неблагоприятных клинических событий [7]. Данные большинства клинических исследований [9], крупных ретроспективных анализов из исследований PRIME II и SOLVD Prevention и Treatment, мета-анализа публикаций за 60 лет и проспективного исследования 2000г убедительно указывают на неблагоприятное влияние дисфункции почек на исход госпитализации, ее продолжительность и общую смертность у пациентов с ХСН [1]. Однако результаты этих исследований базируются на определении уровня креатинина крови, выявлении микроальбуминурии и скорости клубочковой фильтрации, а состояние канальцевого аппарата почек у больных с ХСН остается недостаточно изученным. В литературе мало данных об исследовании осморегулирующей функции почек при ХСН. При ХСН повышенная реабсорбция воды сочетается с повышенной реабсорбцией натрия, что изменяет осмоляльность внеклеточной жидкости в сторону ее повышения. Повышение осмоляльности, в свою очередь, приводит к мощной стимуляции реабсорбции воды, что способствует прогрессированию ХСН.

Ранние изменения функционального состояния почек, предшествующие повышению уровня креатинина сыворотки крови, их распространенность и взаимосвязь с тяжестью клинической симптоматики у больных с ХСН в настоящее время изучены недостаточно; унифицированные и доступные для клинической практики методы, позволяющие выявлять легкие и умеренные нарушения функции канальцев почек при ХСН, неразработаны.

**Цель исследования** – выявление нарушений натрийуретической и осморегулирующей функций почек при хронической сердечной недостаточности.

Задачи исследования:

1. Определить лабораторные показатели состояния натрийуретической и осморегулирующей функций почек у больных с хронической сердечной недостаточностью.
2. Сопоставить лабораторные показатели и расчетные показатели парциальных функций почек с тяжестью ХСН.

#### **Материал и методы исследования**

Обследовано 88 пациентов в возрасте от 40 до 65 лет, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС). Из них 16 обследуемых без ХСН составили группу сравнения и 72 человека были с различными стадиями ХСН: СН I – 39 человек, СН IА – 18 человек, СН II Б-III – 15 человек (классификация ХСН ОССН, 2002). Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц.

В исследование не включались люди, страдающие обменными и воспалительными нефропатиями, пациенты с артериальной гипертонией.

Всем обследуемым проведено общеклиническое обследование, включающее сбор анамнеза и оценку объективных данных, лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня общего холестерина и  $\beta$ -липопротеидов, билирубина, глюкозы, мочевины и креатинина), электрокардиографию, рентгенологическое исследование легких, ультразвуковое исследование сердца на эхокардиографе «ACUSON 128 XP/10m» (США). Для оценки тяжести заболевания была использована шкала оценки клинического состояния В.Ю. Мареева (2000г). Для определения функционального класса (ФК) ХСН и толерантности больных к выполнению физических нагрузок использован тест с шестиминутной ходьбой (ОССН, 2002).

Для оценки состояния натрийуретической и осморегулирующей функции почек использовали классические подходы с определением концентрации натрия сыворотки крови и мочи, осмоляльности сыворотки крови и мочи, с расчетом осмотического концентрационного индекса, клиренса осмотически активных веществ и свободной воды, почечного клиренса натрия, экскреции натрия, общей реабсорбции натрия в дистальном отделе нефрона.

Определение содержания натрия в сыворотке крови и моче проводилось методом селективной ионометрии на анализаторе EasyLyte Na/K, MEDICA. Определение осмоляльности крови и мочи проводили по понижению точки замерзания на осмометре OSMOMAT «Conotec»030. Всем обследуемым была выполнена проба Зимницкого.

Статистическая обработка данных проведена на персональном компьютере с помощью программы «Statistica 6.0» (Statsoft.Inc, 2001).

### **Результаты исследования и их обсуждение**

При эхокардиографическом исследовании у 71,3% больных с умеренно выраженной ХСН наблюдалось снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по сравнению с контрольной группой ( $53,9 \pm 0,6\%$  и  $62,4 \pm 1,1\%$  соответственно). В группе с тяжелой ХСН отмечалось значительное снижение ФВ ЛЖ (в среднем  $37,3 \pm 0,9\%$ ).

Результаты теста с шестиминутной ходьбой отражены в таблице 1.

**Таблица 1**

Результаты теста с шестиминутной ходьбой (ОССН, 2002).

<b>Стадия ХСН</b>	<b>СН 0</b>	<b>СН I</b>	<b>СН II А</b>	<b>СН II Б</b>
Количество пройденных метров	$510,27 \pm 62,14$	$420,53 \pm 45,15$	$365,05 \pm 93,12$	$230,75 \pm 87,63$
<b>ФК ХСН</b>	<b>I ФК</b>	<b>II ФК</b>	<b>III ФК</b>	<b>IV ФК</b>

Количество пройденных метров	464,54±48,22	394,34±45,97	299,64±83,52	153,02±54,27
------------------------------	--------------	--------------	--------------	--------------

При всех стадиях ХСН по результатам пробы Зимницкого выявлена никтурия, снижение относительной плотности мочи.

На основании полученных лабораторных данных проведён расчет парциальных функций почек по общепринятым формулам[5]. Для оценки водовыделительной и осморегулирующей функций почек были использованы следующие параметры:

V – минутный диурез, мл/мин;

Posm – осмоляльность плазмы крови, мосм/кг H<sub>2</sub>O;

Uosm – осмоляльность мочи, мосм/кг H<sub>2</sub>O;

Uosm/ Posm (UPosm) - концентрационный индекс осмотических веществ;

Cosm – клиренс осмотически активных веществ, мл/мин ( $Cosm = Uosm \times V / Posm$ );

С<sub>H<sub>2</sub>O</sub> –клиренс осмотически свободной воды, мл/мин ( $C_{H_2O} = Cosm - V$ ).

На основе определения в сыворотке крови и моче концентраций натрия рассчитывались следующие функциональные параметры:

P Na – концентрация натрия в сыворотке крови, моль/л;

U Na – концентрация натрия в пробе мочи, моль/л;

C Na –почечный клиренс натрия, мл/мин ( $C Na = U Na \times V / P Na$ ).

Сопоставление показателей натрийуретической и осморегулирующей функций почек между группой практически здоровых людей и группами больных, выделенных по тяжести ХСН приведено в таблице 2.

**Таблица 2**

Показатели натрийуретической и осморегулирующей функций почек

	Контрольная группа	СН 0	СН I	СН II А	СН II А-III
V	0,97±0,15	0,74±0,09	0,9±0,12	0,98±0,2	0,67±0,09
Posm	295,89±3,12	297,85±1,36	296,576±2,01	302,733±2,75	303,2±2,9
Uosm	635,44±66,07	*874,86±38,39	784,771±39,23	*887,647±44,22	745,46±58,49
UPosm	2,15±0,43	3,0±0,37	2,82±0,52	2,74±0,46	2,56±0,52
Cosm	1,5±0,34	1,64±0,28	1,69±0,19	2,66±0,6	1,58±0,34
С <sub>H<sub>2</sub>O</sub>	0,80±0,17	-1,05±0,18	-0,92±0,15	-1,67±0,38	-1,01±0,26
P Na	143,8±1,64	144,83±3,97	147,31±3,49	146,58±2,33	145,91±3,48
U Na	123,39±89,22	123,9±15,25	128,89±72,73	143,43±55,97	160,21±38,97

C Na	0,83±0,9	0,52±0,45	0,75±0,42	0,81±0,74	0,87±0,36
------	----------	-----------	-----------	-----------	-----------

Примечание: различия достоверные по сравнению с контрольной группой: \* -  $p < 0,05$ .

Уже у пациентов с ХСН I стадии нарушается способность почек выводить солевую нагрузку. Повышается реабсорбция натрия в дистальном отделе нефрона, снижается экскретируемая фракция натрия, снижается клиренс осмотически свободной воды. При ХСН IIА стадии по сравнению с контрольной группой отмечается увеличение осмоляльности сыворотки крови. По мере прогрессирования ХСН снижается осмоляльность мочи, индекс осмотического концентрирования и осмолярный клиренс, а клиренс осмотически свободной воды сдвигается в положительную сторону. Выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение клиренса осмотически свободной воды у больных ХСН II А стадии по сравнению с больными ХСН I стадии. Полученные данные свидетельствуют о нарушении способности почек к осмотическому концентрированию мочи.

Кроме того, существует положительная корреляционная зависимость между возрастом и осмоляльностью крови, коэффициент корреляции 0,50 ( $p < 0,05$ ) и между диурезом и клиренсом осмотически свободной воды, коэффициент корреляции 0,48 ( $p < 0,05$ ).

Изменения выведения почками осмотически активных веществ, натрия и воды при ХСН, вероятно связаны с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышенной секрецией антидиуретического гормона (АДГ). При ХСН развивается гиповолемия вследствие задержки жидкости в тканях, для восстановления объема циркулирующей крови усиливается выработка альдостерона и АДГ. К усилению выработки АДГ, кроме того, приводит и увеличение осмоляльности крови при ХСН. Снижение осмоляльности мочи при тяжелой сердечной недостаточности обусловлено, очевидно, повышенной реабсорбцией натрия, регулируемой альдостероном. Это подтверждается снижением экскретируемой фракции натрия с мочой и снижением клиренса осмотически активных веществ.

### **Выводы**

Определены лабораторные маркеры состояния натрийуретической и осморегулирующей функции почек у больных с ХСН. Установлено, что дисфункция почек выявляется уже у пациентов с ХСН I стадии, не имеющих явных признаков задержки жидкости в организме и нарастает по мере прогрессирования ХСН. При этом изменения функционального состояния канальцев почек предшествуют клиническим проявлениям ХСН и изменениям фракции выброса левого желудочка. Полученные данные необходимо учитывать для своевременного назначения нефропротективной терапии.

## Список литературы

1. Арутюнов Г. П. Патофизиологические процессы в почках у больных ХСН / Г.П. Арутюнов // Сердечная недостаточность. 2008. - № 5. - С. 226-230.
2. Кузьмин О.Б. Дисфункция почек при сердечной недостаточности и ее лекарственная коррекция. – М.: Медицина, 2003. – 157с.
3. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. , Арутюнов Г. П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность. 2013; Том 14, № 7 (81): 379-472.
4. Основы клинической биохимии: учебное пособие / А.Н. Чернов, М.А. Белова, Ю.Н. Копылов. – Оренбург, 2008.- 304с.
5. Ота Шюк. Функциональное исследование почек. – Прага: Авиценум, 1981.- 344с.
6. Hillege H.L., Girbes A.R., de Kam P.J. et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2000, 102: 203–10.
7. Jackson C.E., Solomon S.D., Gerstein H.C. et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet*. August 15, 2009; 374: 543–50.
8. Shlipak, M.G. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors / M.G. Shlipak, L.F. Fried, M: Cushman // *JAMA*. 2005. - №293. - P. 1737-1745.
9. Shlipak, M.G. The clinical challenge of cardiorenal syndrome / M. G. Shlipak, B. M. Massie // *Circulation*. 2004. - Vol.110. - P. 1514-1517.
10. Verhave J.C., Hillege H.L., Burgerhof G.M. et al. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *KidneyInt* 2005;67:5:Issue 5:1967-1973.

### Рецензенты:

Фролов Б.А., д.м.н., профессор, Заведующий кафедрой ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической физиологии, г. Оренбург;

Кузьмин О.Б., д.м.н., профессор, Заведующий кафедрой, ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии, г. Оренбург.