



ФИБРОЗНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Хотамова Р.С.

Бухарский государственный медицинский институт, Узбекистан

✓ *Резюме*

Присоединение хронической болезни почек у больных хронической сердечной недостаточностью ухудшает течение и прогноз заболевания. А главной причиной потери функции почек являются изменения проксимальных канальцев и связанный с этим тубулоинтерстициальный фиброз, который требует проведения ранней диагностики и адекватной терапии.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, скорость клубочковой фильтрации.

СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА БҮЙРАКДАГИ ФИБРОЗ ЎЗГАРИШЛАРНИ БАҲОЛАШ

Хотамова Р.С.

Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон

✓ *Резюме*

Сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда сурункали буйрак касаллигининг қўшилиши касалликнинг кечиши ва оқибатини ёмонлаштиради. Бу ҳолатнинг юзага келишининг асоси сабаби буйрак проксимал каналчаларидаги ўзгаришлар ҳамда унинг оқибатида юзага келадиган тубулоинтерстициал фиброз ҳисобланади. Бу эса эрта таъхис ва монанд даво олиб борилишини талаб қилади.

Калит сўзлар: кардиоренал синдром, сурункали буйрак касаллиги, сурункали юрак етишмовчилиги, коптокчалар филтрацияси тезлиги.

SUMMARY FIBROTIC CHANGES OF KIDNEY IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS

Khotamova R.S.

Bukhara State Medical Institute, Uzbekistan

✓ *Resume*

Accession of chronic kidney disease in patients with chronic heart failure worsens the course and prognosis of the disease. And the main reason for the loss of kidney function is the changes in the proximal tubules and the associated tubulointerstitial fibrosis, which requires early diagnosis and adequate therapy.

Key words: cardiorenal syndrome, chronic kidney disease, chronic heart failure, glomerular filtration rate.

Актуальность

Данные последних лет свидетельствует о неуклонном росте числа больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) во всех странах мира [28]. Распространенность клинически выраженной ХСН в популяции остается значительной, в разных странах от нее страдает от 0,4 до 2 % населения и более [29]. Среди лиц старше 50 лет частота встречаемости ХСН возрастает до 6–10 % [31], а декомпенсация становится самой частой причиной госпитализации пожилых больных [33]. Эти цифры убедительно свидетельствуют об очевидной актуальности вопросов патогенеза, лечения и профилактики

сердечной недостаточности [15]. В последнее время большое внимание уделяется связи ХСН с поражением почек в рамках кардиоренального континуума: почки не просто являются органом мишенью сердечной недостаточности, а играют значительную роль в развитии и прогрессировании этого синдрома [21]. Считается, что многие факторы, ассоциирующиеся с развитием хронической болезни почек (ХБП), одновременно являются и традиционными сердечно – сосудистыми факторами риска (ФР) [11]. С другой стороны, не традиционные факторы кардиоваскулярного риска (анемия, хроническое воспаление, оксидативный стресс, гиперурикемия и др.) ассоциируются, а возможно, причинно обусловлены прогрессирующей дисфункцией почек [5]. До настоящего времени механизм развития ХБП у больных с ХСН окончательно не изучен [34]. Считается, что нарушение функции почек обусловлено, главным образом, снижением сердечного выброса (СВ) и хронической гипоперфузией почек [25]. Однако нет доказательств взаимосвязи снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). СКФ у больных с ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ, по имеющимся данным, сравнима с СКФ у больных со сниженной ФВ ЛЖ [3]. Показано, что почки обладают удивительной способностью поддерживать СКФ: пока сердечный индекс (СИ) остается выше 1,5 л/мин/м², почечный кровоток у больных с сердечной недостаточностью сохраняется. Лишь при снижении СИ ниже указанных значений он уменьшается [10]. В исследовании ESCAPE1 не было выявлено взаимосвязи между большинством гемодинамических показателей (за исключением давления в правом предсердии), измеренных при катетеризации легочной артерии, и креатинином сыворотки крови у 194 больных [17]. Это способствует снижению почечного кровотока, развитию ишемии и повреждению ткани почек. Причем, поскольку выносящие артериолы под влиянием ангиотензина II суживаются больше, чем приносящие, на ранних стадиях ХСН, несмотря на снижение почечного кровотока, повышаются почечное перфузионное давление и фильтрационная фракция (ФФ) и сохраняются нормальные значения СКФ (хотя связанная с этим гиперфильтрация способствует повреждению почечного фильтра и развитию микроальбуминурии, усугубляющей нарушение функционального состояния почек) [23]. При прогрессировании ХСН значительно снижается почечный кровоток, истощаются сосудорасширяющие нефропротективные системы, что способствует выраженному снижению почечного перфузионного давления, ФФ и, следовательно, уменьшению СКФ [16]. Помимо вазоконстрикторного действия, норадреналин, ангиотензин II, эндотелин и АДГ, несмотря на избыток внеклеточной жидкости, усиливают задержку натрия и воды почками [22]. Сначала это способствует сохранению внутрисосудистого объема и поддержанию экскреторной функции почек [20], однако затем усугубляет кардиальную дисфункцию вследствие повышения преднагрузки на сердце, а также связанные с ней нейрогуморальную активацию и, следовательно, нарушение функционального состояния почек [2]. Кроме влияния на почечную гемодинамику и реабсорбцию натрия и воды, ангиотензин II и альдостерон стимулируют продукцию мезангиальными клетками клубочков трансформирующего фактора роста β , под действием которого увеличивается синтез компонентов внеклеточного матрикса, таких, как бигликан, коллаген I типа и фибронектин [12]. Накопление клубочкового матрикса приводит к развитию нефросклероза морфологического субстрата ХБП [14]. На ряду со снижением сердечного выброса и нейрогуморальными влияниями, основными звеньями, участвующими в развитии ХБП при ХСН, являются оксидативный стресс и активация системы воспаления [4]. В последние годы было доказано наличие оксидативного стресса, ассоциированного с повышением продукции активных радикалов кислорода и снижением уровня антиоксидантов, у больных с ХБП [8]. Показано, что оксидативный стресс способствует апоптозу некрозу кардиомиоцитов, развитию аритмий и эндотелиальной дисфункции [19]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что оксидативный стресс развивается и при ХСН [9]. Так, в миокарде больных, перенесших инфаркт, выявлено снижение антиоксидантной активности, которое тесно связано с прогрессированием сердечной недостаточности [36]. Длительная гипоксия и высокая концентрация уремических токсинов оказывают выраженное кардиотоксическое, вазотоксическое и нефротоксическое действие. Нефротоксические свойства уремических токсинов обусловлены в основном их способностью секретироваться в избыточных количествах в проксимальных сегментах нефрона и ускорять процессы тубулоинтерстициального фиброза, являющегося главной причиной потери почечной функции. В клетках проксимальных канальцев они активирует никотинамид аденин динуклеотид фосфат (НАДФ(Н)) – оксидазу и вызывают локальный оксидативный стресс, который с участием ядерного транскрипционного фактора NF- κ B индуцирует продукцию профибротического цитокина – ТФР- β 1. Последний включается в процессы склеротического повреждения почечных канальцев и окружающей их интерстициальной ткани. ТФР- β 1 является ключевым фактором в пролиферативной цепи не только в сердце и сосудах, но и при развитии нефросклероза, относится к классическим цитокинам, которые в активном состоянии стимулируют рост кардиомиоцитов и пролиферацию миофибробластов, одновременно

оказывая на них антиапоптотическое влияние. В конечном итоге с ТФР- β 1 связывают развитие гипертрофии миокарда, интерстициального фиброза, снижение эластических свойств миокарда и сосудов [30]. Источником ТФР- β 1 в почках являются местные макрофаги, стимуляция и гиперэкспрессия ТФР- β 1 приводят к активации синтеза коллагена и других компонентов матрикса в почках. Увеличение уровня ТФР- β 1 в крови больных с ХСН и дополнительное нарастание этого цитокина в крови при соединении ХБП по сравнению с ХСН без ХБП отражает связь фибропластических процессов в почках и регулирует процесс коллагеногенеза а также нефросклеротических изменений в интерстициальной ткани почек [31]. Таким образом, как было указано выше, уремические токсины, секретирующиеся в избыточных количествах в проксимальных сегментах нефрона, увеличивают концентрацию ТФР- β 1 и ускоряют процессы тубулоинтерстициального фиброза, являющегося главной причиной потери почечной функции. Т. Yamamoto и соавт. полагают [27], что ТФР- β 1 играет роль в прогрессировании гломерулосклероза и интерстициального фиброза. Иммуногистохимическим методом была отмечена выраженная экспрессия ТФР- β 1 в гломерулах интерстиции при различных формах нефрита (IgA-нефропатии, фокально-сегментарном гломерулосклерозе, нефрите с полулуниями и диффузном пролиферативном волчаночном нефрите), сопровождающихся накоплением фибронектина, а также ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1). Повышение количества мРНК ТФР- β 1 отмечено в клубочках, а также в перигломерулярных и тубулоинтерстициальной областях, местах макрофагальной инфильтрации и отложений эндоплазматического ретикулума. В интерстиции ТФР- β 1 экспрессировался макрофагами, а также клетками канальцев с перитубулярной моноклеарной инфильтрацией и артерий с утолщенной интимой [35]. М.Л. Нанчикеева, обследовав группу пациентов с артериальной гипертензией и поражением почек, определила, что имеется прямая корреляция между величиной микроальбуминурии (МАУ) и уровнем экскреции с мочой молекулярных медиаторов ТФР- β 11 и коллагена IV типа, отражающих эндотелиальную дисфункцию и связанные с ней механизмы фиброангиогенеза – патофизиологической основы ремоделирования микрососудистого русла почки при гипертонической нефропатии. Дополнительно выявляемая тесная связь между уровнем экскреции с мочой коллагена IV типа и степенью увеличения внутрпочечного сосудистого сопротивления (RI) в совокупности со снижением СКФ указывает на более поздний этап развития ранней стадии гипертонической нефропатии [32]. В современной медицине одним из ранних маркеров нарушения экскреторной функции почек является цистатин С. Цистатин С — белок массой 13 кДа, входящий в семейство ингибиторов цистеиновых протеиназ. Он синтезируется многими клетками организма, постоянно поступает в кровоток, свободно фильтруется в клубочках почек, полностью метаболизируется в проксимальных канальцах и не секретируется в них [27]. Многочисленные исследования подтвердили высокую диагностическую ценность использования цистатина С в качестве маркера почечной экскреторной функции у взрослых пациентов. [5]. Преимущество исследования цистатина С как более раннего по сравнению с креатинином маркера повреждения почек (даже незначительного) обусловлено малой зависимостью его плазменного уровня от мышечной массы, пола и возраста (кроме детей до 1 года), а также практическим отсутствием канальцевой реабсорбции и секреции. Клиническая чувствительность определения цистатина С в отношении повреждения почек составляет 86%, специфичность – 82% [26]. В результате недавних исследований была отмечена важная роль почечных канальцев в развитии и прогрессировании ХБП. Независимо от основного заболевания и наличия усугубляющих условий, патогенные механизмы, вызывающие прогрессирующее повреждение почек, сводятся к тубулоинтерстициальным заболеваниям, характеризующимся атрофией и гипоксией канальцев, повреждением перитубулярных капилляров и интерстициальным фиброзом, в конечном счете, объясняя необратимый процесс развития хронической уремии. [14]. В соответствии с этой точкой зрения, в настоящее время широко признается то, что степень снижения функции почек при ХБП скорее связана со степенью тубулоинтерстициального поражения, чем с тяжестью поражения клубочков. Действительно некоторые канальцевые белки определенным образом используются в исследовании патогенеза повреждения канальцев и перехода в хронический фиброз, который приводит к уремии [18]. Показателем нарушения функции проксимальных канальцев является – β 2-микроглобулин (β 2-МГ). Это – белок с молекулярной массой 12 кДа, считается частью легкой цепи мембраносвязанных HLA-антигенов. Небольшой размер позволяет β 2-МГ проходить через мембрану клубочков, после чего он почти полностью оглашается в проксимальных канальцах. При патологии клубочков замедляется скорость фильтрации β 2-МГ, поэтому его концентрация увеличивается в крови и уменьшается в моче. При повреждении канальцев уменьшается количество реабсорбированного β 2-МГ, поэтому его уровень в моче растет, а в крови падает. Чувствительность анализа мочевого β 2-микроглобулина 83%, специфичность – 80% [13].

Заключения

Таким образом, выше приведенные литературные данные показывают, что присоединение ХБП у больных ХСН ухудшает течение и прогноз заболевания. А главной причиной потери функции почек являются изменения проксимальных канальцев и связанный с этим тубулоинтерстициальный фиброз, который малоизучен, требует проведения ранней диагностики и адекватной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ahmed A., Rich, M.W., Sanders, P.W. et al., Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. // *Am J Cardiol*, 2007. P.323–330.
2. Bellomo R., Ronco C. The kidney in heart failure // *Kidney Int Suppl*. 1998. Vol. 66. P. 58–61.
3. Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S. et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study // *N Engl J Med*. 2006. Vol. 355 (3). P. 260–269.
4. Bongartz L.G., Cramer M.J., Doevendans P.A. et al. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited' // *Eur Heart J*. 2005. Vol. 26 (1). P. 11–17.
5. F.A.Khalilova, R.S.Khotamova. Assessment of intracardiac hemodynamics and electrolyte balance in various hemodynamic types of chronic heart failure accompanied by anemia. *Europe's Journal of Psychology*, 2021, Vol. 17(3), 263-273.
6. Gaffo A. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for the causal link / A. Gaffo, N. Edwards, K. Saag // *Arthritis Res. Ther.* – 2009. – № 11. – P. 240–246.
7. Hilde R.H. de Geus, Michiel G. Betjes, and Jan Bakker Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges // *Clin. Kidney J.* – 2012. P.126–130
8. Hill M.F., Singal P.K. Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats // *Am J Pathol*. 1996. Vol. 148 (1). P. 291–300.
9. Handelman G.J., Walter M.F., Adhikarla R. et al. Elevated plasma F2–Isoprostanes in patients on long-term hemodialysis // *Kidney Int*. 2001. Vol. 59 (5). P. 1960–1966.
10. Heymes C., Bendall J.K., Ratajczak P. et al. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure // *J Am Coll Cardiol*. 2003. Vol. 41 (12). P. 2164–2171.
11. Heywood J.T. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options // *Heart Fail Rev*. 2004. Vol. 9 (3). P. 195–201.
12. Hebert K. Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure population / K. Hebert, A. Dias, M.C.Delgado et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2010. – Vol. – P. 861–865.
13. Kagami S., Border W.A., Miller D.E., Noble N.A. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells // *J Clin Invest*. 1994. Vol. 93 (6). P. 2431–2437.
14. Khotamova R.S. The Role of Folk Medicine in the Treatment of Patients with Cardiovascular Diseases // *Central Asian Journal of Medical and Natural Science (ISSN:2660-4159)* Oct. 14, 2021. Page: 280-283.
15. Lehmann C.A. *Saunders Manual of Clinical Laboratory Science*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2011. P.12–15.
16. Matsusaka T., Hymes J., Ichikawa I. Angiotensin in progressive renal diseases: theory and practice // *J Am Soc Nephrol*. 1996. Vol. 7 (10). P. 2025–2043.
17. McMurray, J.J. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker et al. // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P.1804–1813, 1838–1839.
18. Marenzi G., Lauri G., Guazzi M. et al. Cardiac and renal dysfunction in chronic heart failure: relation to neurohumoral activation and prognosis // *Am J Med Sci*. 2001. Vol. 321 (6). P. 359–366.
19. Nohria A., Hasselblad V., Stebbins A. et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial // *J Am Coll Cardiol*. 2008. Vol. 51 (13). P. 1268–1274.
20. Prkacin I., Ozvald I., Cavrić G., Balenović D., Bulum T., Flegar Mestrić Z. Importance of urinary NGAL, serum creatinine standardization and estimated glomerular filtration rate in resistant hypertension // *Coll. Antropol.* – 2013. – Vol. 37, №3. – P. 7821–7825.
21. Ronco C., Haapio M., House A.A. et al. Cardiorenal syndrome // *J Am Coll Cardiol*. 2008. Vol. 52 (19). P. 1527–1539.
22. Ruilope L.M., Segura J., Campo C., Rodicio J.L. Renal participation in cardiovascular risk in essential hypertension // *Expert Rev Cardiovasc. Ther.* 2003. Vol. 1 (2). P. 309–315.
23. Ronco C. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong / C. Ronco, A.A. House, M. Haapio // *Intensive Care Med.* – 2008. – Vol. 34. – P. 957–962.
24. Schrier R.W. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (2) // *N Engl J Med*. 1988. Vol. 319 (17). P. 1127–1134.
25. Schrier R.W., Abraham W.T. Hormones and hemodynamics in heart failure // *N Engl J Med*. 1999. Vol. 341 (8). P. 577–585.
26. Schrier R.W. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (1) // *N Engl J Med*. 1988. Vol. 319 (16). P. 1065–1072.

27. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The interaction between heart failure, renal failure and anemia – the cardio-renal anemia syndrome // *Blood Purif.* 2004. Vol. 22 (3). P. 277–284.
28. Waring W.S., Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of chronic kidney injury // *Clin. Toxicol.* – 2011
29. Yamamoto T., Noble N.A., Cohen A.H. et al. Expression of transforming growth factor β isoforms in human glomerular diseases // *Kidney Int.* – 1996. – Vol. 49. – P. 461–469.
30. Tosheva Khakima Bekmurodovna, Erkinova Nigora Erkinovna, Gadaev Abdigaffar Gadaevich, Djuraeva Nozima Oripovna, Khalilova Feruza Abdusalolovna. Comorbid States in Patients with Chronic Heart Failure // *Journal of Cardiovascular Disease Research.* – 2020 – Vol. 11, P. 59-65.
31. Tosheva Kh.B., Khalilova F.A., Gadaev A.G., Erkinova N.E., Djuraeva N.O. Impact Of Chronic Heart Failure On Comorbidities In Hot Climates On The Quality Of Life And Clinical Condition Of Patients // *European Journal of Molecular & Clinical Medicine.* -2020 – Vol. 7, P. 1080-1089.
32. Адизова Д.Р. Иброхимова Д. Б., Адизова С. Р. Приверженность лечению при хронической сердечной недостаточности // *Биология и интегративная медицина.* – 2020. - № 6 (46).- С. 112-122.
33. Адизова Д.Р. Сурункали юрак етишмовчилиги ташхисланган кекса ва қарилик ёшида ЭКГ хусусиятлари // *Тиббиётда янги кун.* –2020. - №4 (33). – Б 39-41
34. Гадаев А.Г., Тошева Х.Б., Элмуродов Ф.Х., Халилова Ф.А. Фиброзные изменение в почках у больных ХСН // *Ўзбекистон терапия ахборотномаси.* - 2018. - №1 - С. 86 - 90.
35. Гадаев А.Г., Халилова Ф.А., Элмуродов Ф.Х., Тошева Х.Б. Структурно-функциональные изменения почек и сердца у больных ХСН // *Ўзбекистон терапия ахборотномаси.* - 2018. - №1 - С. 100 - 104.
36. Гадаев А.Г., Қурбонов А.К., Тошева Х.Б., Эркинова Н.А., Турақулов Р.И. Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечганда даволаш тамойиллари // *Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси.* – 2019. - №2. - С.18 – 21.
37. Rakhimova G.Sh., Kadirova L.V. “The condition of some endocrine glands of white rats after an experimental traumatic brain injury. The new day in medicine”. – 2021. - № 5(37), p. 189-191.
38. Кадырова Л.В., Рахимова Г.Ш. «Некоторые Аспекты Состояния Эндокринных Желёз Белых Крыс После Черепно-Мозговой Травмы» *CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES.* – 2021. – С. 254-257.
39. Кадирова Л.В., Тўраев У.Р., Абдуллаева М.А. Changes of Indicators of Immune Status in Patients with Nonspecific AortoArteritis on the Base of Combined Therapy// *The Pharmaceutical and Chemical Journal.* 2020. - №7(1) .-P. 35-38.
40. Абдуллаева М.А. Цитокиновый профиль у больных неспецифическим аортоартериитом на фоне терапии. // *Биология ва тиббиёт муаммолари.* 2019. - №116. – С.7-10
41. Наврузова У.О., Каримова Г.К., Ихтиярова Г.А.- Современные диагностика патологии шейки матки // *Тиббиёт ва спорт* -2020 №1. С. 74-773.
42. Наврузова У.О., Хамидова Н.Қ., Юсупов Ш.А- *Evropean journal of pharmaceutical and medical research Journal.* 2019 №3. С-108-113.
43. Косимова Д.С., Каримова Н.Н. Акушерские кровотечения: ранние и отдаленные результаты. // *Оналик ва болаликни муҳофаза қилишнинг долзарб муоммолари.* – Республика илмий – амалий анжумани материаллари. Бухоро, №1 2015. – С. 75-76
44. Negmatullayeva M.A., Navruzova U.O., Inoyatov A.SH., Jabborova O.I. Ways to solve the incidence of covid-19 as a global problem // *Annals of the Romanian for cell biology.* 2021
45. Боровкова Н.Ю. Лечение артериальной гипертензии у больных хронической сердечной недостаточностью с признаками хронической болезни почек комбинированным препаратом периндоприла аргинина и амлодипина / Н.Ю. Боровкова, Т.Е. Кузнецова, Н.Н. Боровков, Г.В. Ковалева // *Кардиология.* – 2015. – Т. 55, №6. – С. 22–25.
46. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность: руководство для врачей / М.А. Гуревич. – М.: Практическая медицина, 2008. – 413 с.
47. Ибрагим Муса Маник. Роль трансформирующего фактора роста- $\beta 1$, оксида азота и металлопротеиназы в формировании гипертензивного сердца: автореф. дис. канд. мед. наук: спец. 14.01.11 «Кардиология» / Ибрагим Муса Маник. – Харьков, 2010.

Поступила 09.04.2022