

© А.Н.Шишкин, Е.Н.Бирюкова, Т.В.Гупалова, И.Г.Иванов, Д.Е.Янченко, 2002
УДК 616.12-008.4:616.633.962.3

А.Н.Шишкин, Е.Н.Бирюкова, Т.В.Гупалова, И.Г.Иванов, Д.Е.Янченко

МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

A.N.Shishkin, E.N.Biryukova, T.V.Gupalova, I.G.Ivanov, D.E.Yanchenko

MICROALBUMINURIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Кафедра терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета и лаборатория генетики микроорганизмов Научно-исследовательского института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Целью работы явилось выявление микроальбуминурии (МА) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), ее связи и степени выраженности в зависимости от функционального класса (ФК). Было обследовано 96 пациентов, которые были разделены на группы в зависимости от ФК ХСН. Обследование включало общеклинические методы, эхокардиографию, определение МА методом иммуно-ферментного анализа. МА была выявлена в группах больных с III ФК ХСН в 48 % случаев и с IV ФК – в 88 % случаев. Выявлена зависимость между нарастанием уровня экскреции микроальбумина и прогрессированием ХСН.

Ключевые слова: микроальбуминурия, хроническая сердечная недостаточность

ABSTRACT

Chronic heart failure (CHF) leads to kidney impairment. One of the symptoms of the kidney impairment is proteinuria which is insufficiently studied in patients with CHF. To investigate proteinuria in patients with CHF, its level and association with the stage of CHF (by NYHA) 96 patients were included into the study. They were divided into 4 groups corresponding to the stage of CHF. The study involved echocardiography, microalbuminuria test and clinical examination. Microalbuminuria was found in patients with the III stage CHF (NYHA) in 48% of cases and stage IV CHF (NYHA) in 88% of cases. The level of the albumin excretion has increased due to CHF progression.

Key words: microalbuminuria, chronic heart failure.

ВВЕДЕНИЕ

Особое внимание, которое совершенно справедливо кардиологи уделяют проблеме хронической сердечной недостаточности (ХСН), связано не только с сохраняющейся высокой заболеваемостью и смертностью, но и с неуклонным ростом числа случаев. В разных странах от нее страдают от 0,4% до 2% населения и даже более. Большая часть больных умирает в течение 6 лет с момента появления первых симптомов, причем примерно половина смертельных исходов приходится на первый год болезни [2,6]. Эти цифры говорят об очевидной актуальности вопросов сердечной недостаточности, которая обещает стать основной проблемой кардиологии в XXI веке [1, 3, 8].

Сердечная недостаточность – это заболевание далеко не только сердечно-сосудистой системы. В последнее время большое внимание уделяется ее связи с поражением почек [1, 12].

Почки не просто являются органом-мишенью сердечной недостаточности, но играют значительную роль в патогенезе развития и прогрессирования этого недуга. Прослежива-

ются некоторые механизмы патогенетической связи наличия сердечной недостаточности с работой почек: повышение продукции ренина, снижение эффективного почечного кровотока, уменьшение клубочковой фильтрации, снижение натрийуреза, повышение перитубулярного онкотического давления и развитие протеинурии [3, 9, 11]. Однако данные о том, в какой степени ХСН ведет к развитию протеинурии, немногочисленны [3, 4, 13]. Особый интерес вызывает взаимосвязь ХСН и микроальбуминурии (МА), которая в настоящее время считается одним из самых надежных маркеров раннего поражения почек [5, 7, 8, 12–15]. В связи с этим представляется актуальным выявление протеинурии у пациентов с ХСН, ее связь и степень выраженности в зависимости от функционального класса (ФК).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 96 пациентов с I-IV функциональным классом ХСН, из них 17 женщин и 79 мужчин, средний возраст $58,7 \pm 10,4$ лет. Распределение больных в зависимости от причины ХСН представлено на рис. 1.

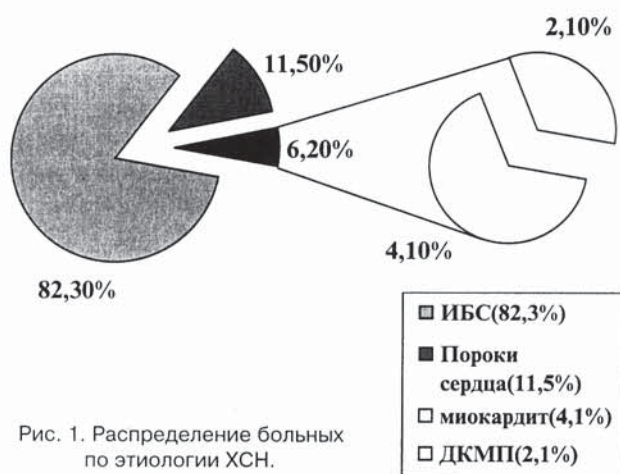


Рис. 1. Распределение больных по этиологии ХСН.

Пациенты старше 70 лет, с артериальной гипертензией, заболеваниями почек, эндокринной патологией, протеинурией в общем анализе мочи, регулярно получающие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), в исследование не включались. Все обследуемые были разделены на 4 группы в зависимости от функционального класса ХСН. Кроме общепринятого клинического обследования проводилось доплер-эхокардиографическое исследование на аппарате «Toshiba-SSH-160A» (Япония). Определяли фракцию выброса (ФВ) с помощью модифицированной методики Симпсона из апикальной четырехкамерной позиции и парастеральной позиции короткой оси левого желудочка (ЛЖ) на уровне митрального клапана и папиллярных мышц. Диастолическую функцию оценивали с помощью доплеровского спектра диастолического потока. Измеряли скорость раннего диастолического наполнения (пик Е), скорость предсердного диастолического наполнения (пик А), коэффициент Е/А.

Уровень МА (т.е. потерю альбумина с мочой от 30 до 300 мг/сут) определяли методом иммуноферментного анализа, модифицированного в лаборатории генетики микроорганизмов на базе НИИ экспериментальной медицины. В основе модификации – замена антисыворотки на специфический альбуминовый рецептор, полученный генноинженерным путем. При выполнении методики в лунки полистироловых планшетов вносили по 100 мкл раствора альбуминового рецептора (1 мкг/мл) в 0,1 М бикарбонатном буфере pH 9,6 и выдерживали планшеты в течение ночи при 4°C, затем несвязавшийся рецептор удаляли, а планшеты трижды промывали раствором PBS с 0,05% раствором Твина 20 (PBST).

В лунки планшетов с иммобилизованным рецептором вносили по 50 мкл стандартного

препарата альбумина в диапазоне концентрации (40 – 1 мкг/мл) (серия разведений на PBST) и цельных анализируемых образцов мочи, вслед за которыми добавляли по 50 мкл ферментного конъюгата (альбумина, меченого пероксидазой) в соответствующем разведении.

Кроме того, в одну лунку планшета вносили только конъюгат (вместо пробы – 50 мкл PBST). Планшет 30 мин. выдерживали при 37°C, несвязавшийся материал отмывали три раза раствором PBST. В отмытые лунки вносили по 100 мкл хромогенного субстратного раствора. 0,04% ортофенилендиамина в 0,1 М нитратном буфере, pH = 5,0, содержащем 0,05% перекиси водорода. Реакция осуществлялась в темноте 30 мин. Затем реакция останавливалась добавлением по 50 мкл раствора 2Н серной кислоты. Измерение оптической плотности производилось при длине волны 450 нм на «Multiskan». Интенсивность окрашивания в лунке с контрольным разведением альбумина должна нарастать по мере уменьшения концентрации альбумина. Содержимое лунки с отрицательным контролем должно приобрести интенсивное желтое окрашивание. На основании результатов строилась калибровочная кривая зависимости оптической плотности от концентрации альбумина, значение оптической плотности в лунке с отрицательным контролем принималось за 0 мкг/мл альбумина.

Всем пациентам проводилась проба Реберга с целью определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из таблицы, в группе пациентов с I ФК давность ХСН составляла $0,6 \pm 0,2$ года, с II ФК – $2,2 \pm 0,5$ года, с III ФК – $3,4 \pm 0,7$ года, а в группе с IV ФК – $5,8 \pm 0,9$ лет. Систолическая функция миокарда оценивалась по уровню ФВ и составила $56,6 \pm 3,3\%$, $55,4 \pm 2,3\%$, $44,8 \pm 1,7\%$, $34,7 \pm 1,3\%$ соответственно. Показатель диастолической функции (коэффициент VE/VA) в группе пациентов с I ФК составил $0,94 \pm 0,08$, с II ФК – $0,87 \pm 0,07$, с III ФК – $1,74 \pm 0,06$. В группе пациентов с IV ФК коэффициент VE/VA составил $2,65 \pm 0,09$. Далее мы приводим значения СКФ и МА. В группе пациентов с I ФК ХСН МА составила, в среднем, 4,8 мг/сут, СКФ – 97,1 мл/мин. В группе с II ФК МА составила 8,1 мг/сут, СКФ – 87,8 мл/мин, с III ФК – 38,1 мг/сут и 55,7 мл/мин соответственно; в группе с IV ФК – 38,1 мг/сут и 53,2 мл/мин. Из приведенных данных видно, что МА обнаружена в

Показатели систолической и диастолической функций у пациентов в зависимости от функционального класса и длительности ХСН

Функциональный класс ХСН	I (n = 11)	II (n = 34)	III (n = 26)	IV (n = 25)
Давность ХСН(лет)	0,6±0,2	2,2±0,5	3,4±0,7	5,8±0,9
ФВ (%)	56,6±3,3	55,4±2,3	44,8±1,7	34,7±1,3
VE/VA (ед.)	0,94±0,08	0,87±0,07	1,74±0,06	2,65±0,09

группе больных с III и IV ФК ХСН. При этом в группе с III ФК МА обнаружена у 48 % больных (у 12 из 26 человек), тогда как в группе с IV ФК – у 88 % больных (у 22 из 25 человек). Нарастание уровня экскреции альбумина происходило по мере прогрессирования ХСН (рис.2).

Приводим наблюдение.

Пациент Р. 54 лет поступил в кардиологическое отделение с жалобами на давящие боли за грудиной, одышку и сердцебиение при незначительной физической нагрузке, слабость и отеки голеней и стоп. Из анамнеза известно, что в 1996 году перенес проникающий острый инфаркт миокарда верхушечной области. С тех пор стали беспокоить давящие боли за грудиной. С 1997 года стал отмечать снижение работоспособности, появление одышки при интенсивной физической нагрузке. Не лечился. Самочувствие постепенно ухудшалось, что и послужило причиной госпитализации. При осмотре: общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Акроцианоз. Умеренные отеки голеней и стоп. АД составляло 110 / 75 мм рт. ст. Пульс – 90 в одну минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота дыхания – 20 в одну минуту. Над легкими в нижних отделах определяется притупление перкуторного звука. Дыхание ослаблено. Выслушиваются единичные мелкопузырчатые влажные хрипы. Живот мягкий, несколько болезненный в правом подреберье. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см; край мягкий, закруглен. Селезенка и почки не пальпируются. При обследовании: общий анализ крови и мочи – без особенностей, уровень креатинина крови – 0,09 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации составила 66 мл/мин. Данные эхокардиографического исследования: ФВ – 45 %, коэффициент VE/VA – 1,9. ЭКГ: синусовая тахикардия, ЧСС – 100 в 1 минуту. Руб-

цовые изменения в области верхушки. Умеренно выраженная субэпикардальная ишемия в области боковой стенки. Рентгенограмма легких: признаки умеренных застойных явлений в нижних отделах. Установлен диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения III функционального класса. Постинфарктный кардиосклероз. Осложне-

ния: Сердечная недостаточность III ФК. Наряду с другими исследованиями определялась МА. Ее исходный уровень у данного пациента составил 67, 5 мг/сут. Был назначен лизиноприл (диротон) в дозе 5 мг в сутки. Через 2 месяца после начала лечения уровень экскреции альбумина снизился, составив 30 мг/сут.

Представленное наблюдение иллюстрирует нефропротективное действие лизиноприла у больных с сердечной недостаточностью и микроальбуминурией.

При проведении корреляционного анализа были получены тесные корреляционные связи между МА и давностью ХСН ($r = 0,72$; $p < 0,05$), МА и диастолической дисфункцией ($r = 0,47$; $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявление «доклинических» признаков поражения почек подразумевает использование ранних лабораторных маркеров структурных и функциональных поражений почечной ткани. В этом плане микроальбуминурия является общепризнанным критерием начальных повреждений клубочкового аппарата почки [5]. Поскольку при сердечной недостаточности происходит снижение почечного кровотока, а также увеличение сопротивления в почечных сосудах, мы вправе ожидать наличия у таких пациентов признаков структурно-функциональных изменений почек. Анализ полученных данных показал, что у больных с ХСН на фоне отсутствия белка в моче, определяемого обычными методами, происходит повреждение клубочкового аппарата почек, о чем свидетельствует выявленная МА и тенденция к гипофильтрации при выраженной ХСН IV функционального класса. Полученные данные показывают, что вероятность повреждения почек тем выше, чем длительнее течение ХСН. Кроме того, появление МА сочетается с высокими степенями сердечной недостаточности (III и IV функциональные классы). Согласно данным исследования возникает необходимость оценки не только систолической, но и диастолической функции ЛЖ, так как нормальная фракция выброса не исключает повреждения почек [13].

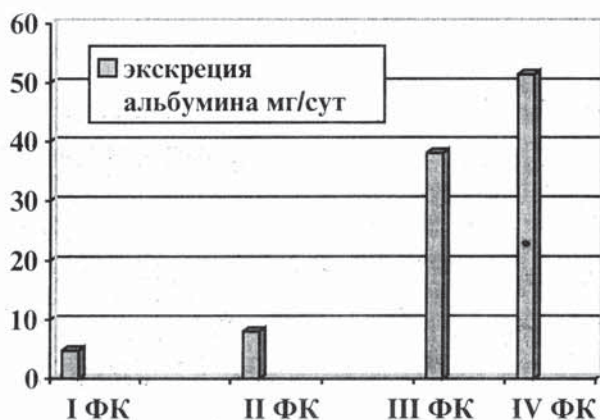


Рис. 2. Суточная потеря альбумина с мочой в зависимости от ФК ХСН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, МА может рассматриваться и как маркер прогрессирования, и как важный критерий для оценки давности существования ХСН. Полученные данные позволяют рекомендовать пациентам с высокими степенями сердечной недостаточности обязательное включение в комплексную терапию ингибиторов АПФ, обладающих нефропротекторным действием.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Роль различных клинических, гемодинамических и нейрогуморальных факторов в определении тяжести ХСН // Кардиология. - 1998. - Т. 5, N 11. - С. 4 - 12.
2. Беленков Ю.Н. Динамика диастолического наполнения и диастолического резерва левого желудочка у больных с ХСН // Кардиология. - 1996. - Т. 36, N 9. - С. 38-51.
3. Кушаковский М. С. Хроническая сердечная недостаточность - СПб. - 1998. - 320 с.
4. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. - СПб. - 1997. - 300 с.
5. Bakris GL. Microalbuminuria: what is it? // Clin. Hypertension. - 2001. - Vol. 3. - P. 99-102.
6. Bassand J.P., Bernard Y. Epidemiology of congestive heart failure // Clin. Cardiol. - 2000. - Vol. 46. - P. 9 - 23.
7. Berton G., Citro T., Petuccio S. et al. Microalbuminuria is increased during acute myocardial infarction and strongly predicts early mortality // Circulation. - 1997. - Vol. 96. - P. 3338-3345.
8. Braunwald. E. Textbook in medicine. - Oxford University Press, - 1996. - 540 p.
9. Covic M.R., Wodd D.A. The development of heart failure in patients with normal left ventricular function // Clin. Cardiol. - 1999. - Vol. 71. - P. 26-34.
10. Diercks G.F., Janssen W.M., van Boven A.J. et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial of prevention of cardiovascular and renal disease with fosinopril and pravastatin in nonhypertensive, nonhypercholesterolemic subjects with microalbuminuria (the prevention of renal and vascular end stage Disease Intervention Trial [PREVEND IT]) // Am J Cardiol. - 2000. - Vol. 86, N 6. - P. 635-638.
11. Donadio C., Ardini M. Low-molecular weight proteins as indicators of glomerular filtration rate // Pharm. Biomed. Anal. - 2001. - Vol. 7. - P. 12-14.
12. Hall W.D. Abnormalities of kidney function as a cause of cardiovascular disease // Med Sci. - 1999. - Vol. 317. - P. 176-182.
13. Hans L., Arman R. Renal function and survival in patients with CHF. // Nephrology. - 1999. - Vol. 17. - P. 334-339.
14. Mogensen CE. Microalbuminuria: an important warning sign from the laboratory // J. Diabetic Comp. - 1994. - Vol. 8. - P. 135-136.
15. Vesely D.L., Perez-Lamboy G.I., Schocken D.D. Long-acting natriuretic peptide, vessel dilator, and kaliuretic peptide enhance urinary excretion rate of albumin, total protein, and beta(2)-microglobulin in patients with congestive heart failure // J. Card Fail. - 2001. - Vol. 7, N1. - P. 55-63.

Поступила в редакцию 17.06.2002 г.