

**ПОЧЕЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ В СООТВЕТСТВИИ С РЕКОМЕНДАЦИЯМИ:  
КОНСЕНСУСНЫЙ ДОКУМЕНТ АССОЦИАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ**

**Пайзуллаева Вазира Фуркатовна**

**Рашидова Рано Каримовна**

**Шукурова Умида Файзуллаевна**

*Сиабский медицинский техникум общественного  
Здравоохранения имени Абу Али ибн Сины*

**Введение**

Новые варианты фармакологического лечения экономически эффективным образом снижают смертность и заболеваемость у пациентов с сердечной недостаточностью (СН)<sup>1</sup> Бесспорно, эффективное применение этих препаратов является важным элементом надлежащей клинической практики, одобренной Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology). ESC) рекомендации по острой и хронической СН.<sup>2</sup> Тем не менее, врачи изо всех сил пытаются внедрить эти методы лечения, поскольку они должны сбалансировать истинные и / или предполагаемые риски с их существенными преимуществами в клинической практике.<sup>3</sup> Любое ухудшение биомаркеров почечной функции часто воспринимается как неблагоприятное и в клинической практике является одной из наиболее частых причин неэффективного применения препаратов.<sup>4</sup> Действительно, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), такие как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ-И), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМРА) и ингибиторы ангиотензиновых рецепторов-неприлизина (АРНИ) и Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) влияют на функцию почек остро и хронически.<sup>10</sup> Однако даже в этом контексте они явно снижают смертность и заболеваемость у пациентов с СН со сниженной фракцией выброса (HFrEF), даже у пациентов с плохой функцией почек.

**Физиология почек в норме и при сердечной недостаточности**

Основными задачами почек являются очистка крови от токсинов и продуктов жизнедеятельности, поддержание гомеостаза жидкости и электролитов в организме, выработка основных почечных гормонов и сохранение перфузии тканей. Для выполнения этих задач почкам необходимо за один раз фильтровать достаточное количество крови из капилляров почечных клубочков в пространство Боумена (функция клубочковой фильтрации). После этого почки строго регулируют канальцевую реабсорбцию воды и растворенных веществ (функция почечных канальцев). В норме клубочковая фильтрация тесно связана с функцией канальцев и наоборот.

### Клубочковая функция

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяется уравнением фильтрации и зависит от числа функционирующих нефронов, коэффициента ультрафильтрации ( $K_f$ ) и чистых сил Старлинга ( $P_{UF}$ ).<sup>12</sup> Чистые силы Старлинга определяются разницей гидростатического и коллоидно-осмотического давления между гломерулярными капиллярами и пространством Боумена. В основном гидростатическое капиллярное давление обеспечивает чистую фильтрацию, поскольку гидростатическое давление в капиллярах клубочков в два раза выше по сравнению с любой другой капиллярной сетью.<sup>13</sup> Последнее достигается за счет уникального положения клубочковых капилляров между клубочковой афферентной артериолой (АА) и выносящей артериолой (ЕА).<sup>14</sup> В нормальных физиологических условиях СКФ поддерживается относительно стабильной за счет ауторегуляции с переменной вазоконстрикцией АА и ЕА перед лицом изменений почечного кровотока (RBF). Таким образом, клубочек поддерживает СКФ и защищает себя от гиперфильтрации посредством процесса канальцево-гломерулярной обратной связи (TGF; как обсуждается ниже, отражает канальцевое обнаружение хлорида в ультрафильтрате на уровне плотного пятна, что приводит к высвобождению аденозина и сужению сосудов). АА).<sup>15</sup> Насколько эффективно отдельный нефрон поддерживает СКФ у людей с нормальным давлением (СКФ одиночного нефрона = snСКФ) в основном определяется RBF, и эта зависимость не является линейной.<sup>16</sup> В условиях низкого RBF  $P_{UF}$  не происходит по всей длине капилляра, а достигает фильтрационного равновесия. Отношение между СКФ и RBF также определяет параметр, известный как фракция фильтрации (FF). FF представляет собой количество RBF или лучшего потока почечной плазмы (= [1-гематокрит] x RBF), фильтруемого в пространстве Боумена (FF = СКФ/RBF).<sup>17</sup> Важно отметить, что FF определяет количество натрия и воды, которые будут реабсорбироваться в проксимальных частях канальцев<sup>16</sup> (процесс, известный как гломерулотубулярный баланс). Последним параметром в уравнении фильтрации является коэффициент ультрафильтрации  $K_f$ , который представляет собой произведение влажностепроводности капилляра ( $L_p$ ) и эффективной площади поверхности для фильтрации ( $S_f$ ).<sup>18</sup>  $K_f$  почечных клубочков значительно выше, чем других капилляров, и сокращение мезангиальных клеток может привести к значительным изменениям компонента  $S_{fKf}$ .

### Трубчатая функция

Другой уникальной особенностью почечного микроциркуляторного русла является наличие двух последовательно соединенных капиллярных русел (клубочковой и перитубулярной капиллярной сети). Изменения относительной резистентности АА и ЭА поддерживают высокое внутриклубочковое гидростатическое давление по сравнению с гидростатическим давлением в перитубулярной капиллярной сети.<sup>14</sup> Кроме того, клубочковая фильтрация приводит к внутрисосудистой гемоконцентрации в сети клубочковых капилляров с повышенным онкотическим давлением по длине клубочковых капилляров в результате того, что

перитубулярная капиллярная сеть способствует реабсорбции натрия, воды и растворенных веществ в проксимальных отделах нефрона. Кроме того, снижение RBF, в конечном счете, за счет сохранения СКФ за счет ауторегуляции приведет к увеличению FF, что задействует механизм гломерулярно-канальцевого баланса. Гломерулярный канальцевый баланс представляет собой процесс повышенной реабсорбции проксимальных отделов нефрона на фоне повышенного FF, процесс, который не зависит от нейрогормонального вмешательства. Следовательно, гемодинамические изменения при HF, приводящие к снижению RBF, приводят к более высокому FF, что будет способствовать avidности натрия в проксимальных нефронах. Кроме того, нейрогормональная активация, происходящая при СН, ухудшает эту проксимальную реабсорбцию натрия, поскольку она активирует переносчики натрия в проксимальных нефронах (например, натрий-глюкозные котранспортеры или натрий-водородный обменник). Повышенная фракционная реабсорбция натрия в проксимальном отделе нефрона приводит к уменьшению поступления натрия и хлоридов в плотное пятно. Плотное пятно представляет собой область плотно упакованных специализированных клеток, выстилающих стенку дистального канальца, которые чувствительны к концентрации хлорида натрия в просвете канальца и ответственны за механизм TGF. Столкнувшись со снижением доставки хлоридов, (i) он снижает сопротивление афферентных артериол, что повышает гидростатическое давление в клубочках и помогает вернуть СКФ к норме, и (ii) увеличивает высвобождение ренина из юстагломерулярных клеток афферентных и эфферентных артериол. артериолы, которые являются основными местами хранения ренина. И TGF, и повышенная нейрогуморальная стимуляция являются отличительными чертами СН. В нормальных физиологических условиях TGF защищает клубочки от гиперфльтрации, поскольку гиперфльтрация приводит к усиленному представлению натрия и хлоридов в плотном пятне. Это приводит к высвобождению аденозина и сужению сосудов АК, уменьшая вредное повышение клубочкового гидростатического давления. Тем не менее, четко измененный баланс натрия в канальцах при СН с повышенной задержкой натрия в проксимальных отделах нефрона (также возникающий при диабете из-за активизации натрий-глюкозного котранспортера) ограничивает эффективность TGF для защиты клубочков от гиперфльтрации. В результате пациенты с СН сталкиваются с внутриклубочковой гипертензией, которая еще больше усугубляет потерю функциональных нефронов. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина

### ***Влияние ангиотензина II на патофизиологию почек***

Ангиотензин II может вызывать индуцированное давлением повреждение клубочков благодаря его влиянию на индукцию системной гипертензии и клубочковой гипертензии за счет преимущественной вазоконстрикции ЕА. Этот механизм может быть особенно важным у пациентов с гипертонической болезнью, особенно при наличии других факторов риска клубочковой гипертензии (диабет, ХБП,

ожирение). Кроме того, из-за крайней артериолярной вазоконстрикции АТII может вызвать повреждение, связанное с ишемией, механизм, который может быть более доминирующим у пациентов с выраженной СН и гипоперфузией. Кроме того, АТII стимулирует превращение почечных фибробластов в миофибробласты, что приводит к пролиферации мезангиальных клеток. Кроме того, АТII стимулирует сокращение мезангиальных клеток, усугубляя дальнейшую нагрузку на подоциты и фильтрационный барьер. Активируя несколько факторов роста, АТII усиливает гломерулосклероз и активацию тромбоцитов, потенциально усиливая внутрпочечный атеросклеротический процесс и прогрессирующую обструкцию сосудов. АТII также оказывает влияние на почечные каналы, увеличивая экспрессию переносчиков натрия в проксимальных нефронах.

### *Экспериментальные данные о почечных эффектах ACE-I и ARB*

Апостериорный анализ знаковых исследований ACE-I, а также наблюдательные исследования в реальном мире иллюстрируют положительный эффект ингибирования ACE, даже если у пациентов была ХБП на исходном уровне, а также у пациентов, у которых наблюдалось снижение рСКФ после начала ACE-I. Я. Хотя у 33% пациентов в SOLVD было повышение уровня креатинина в сыворотке  $>0,5$  мг/дл, благоприятные исходы сохранялись даже у пациентов с более выраженной ХБП. Таким образом, терапевтический эффект иАПФ хорошо сохраняется, если у пациентов развивается острое снижение рСКФ. Аналогичные данные доступны для БРА. Кроме того, исходная ХБП не должна препятствовать использованию иАПФ/БРА, поскольку их терапевтический эффект сохраняется, как показано в нескольких почечных субанализах знаковых исследований (CONSENSUS, SOLVD, SAVE, ATLAS, Val-HeFT, CHARM-Added), CHARM-Альтернатива и HEAAL). Однако апостериорный анализ знаковых исследований ACE-I при СН показывает, что ACE-I не уменьшает наклон снижения СКФ по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, но короткая продолжительность наблюдения и ранняя оценка рСКФ ограничить интерпретацию изменений наклона. Напротив, у пациентов с диабетом (с сердечной недостаточностью или без нее) иАПФ и БРА уменьшают наклон снижения СКФ с течением времени в исследованиях аналогичной продолжительности, что, вероятно, связано с тем фактом, что диабет в большей степени связан с внутриклубочковой гипертензией. Кроме того, в этих исследованиях резкое снижение рСКФ с началом приема иАПФ/БРА предсказывало замедление ежегодного снижения наклона рСКФ. Такое наблюдение не было задокументировано для иАПФ/БРА при СН. Несмотря на эти благоприятные эффекты, специальные исследования, изучающие влияние ингибиторов РААС у пациентов как с СН, так и с прогрессирующей ХБП (СКФ  $<15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) ограничены, и их безопасность должна быть подтверждена в наблюдательных исследованиях с более длительным наблюдением. При 5-й стадии ХБП рекомендации KDIGO по-прежнему указывают на использование иАПФ и БРА с умеренными доказательствами эффективности ингибиторов АПФ/БРА при 5-й стадии ХБП и диализе и слабыми доказательствами, подтверждающими их использование у

пациентов с 5-й стадией ХБП, не находящихся на диализе. Мы согласны с рекомендацией руководства KDIGO использовать иАПФ/БРА также на более поздних стадиях ХБП (стадии 4–5). Тем не менее, необходим тщательный мониторинг функции почек и уровня калия, начиная с низких доз, с рассмотрением возможности использования препаратов, связывающих калий, в соответствии с местными критериями возмещения затрат, если это целесообразно.

### **Антагонисты минералокортикоидных рецепторов**

#### ***Влияние альдостерона на патофизиологию почек***

Альдостерон вызывает пролиферацию мезангиальных клеток, повреждение подоцитов, склеротические изменения и гиалиноз артериол. В исследованиях на животных с артериальной гипертензией лечение иАПФ уменьшало повреждение почек, но этот процесс обращался инфузией альдостерона. Это подчеркивает независимые вредные эффекты альдостерона помимо АП, которые являются клинически значимыми (при СН и диабете) и известны как ускользание альдостерона.

#### ***Экспериментальные данные о почечных эффектах МРА***

Дальнейшее подавление оси РААС с помощью МРА благотворно влияет на исход у пациентов с СНнФВ. Важно отметить, что апостериорный анализ исследований EPHEMUS и EMPHASIS-HF показал, что наличие рСКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> не влияло на пользу в отношении первичной конечной точки госпитализации по поводу СН и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Аналогично началу приема ингибиторов АПФ и БРА, анализ исследования EPHEMUS показал, что начало приема МРАС вызывает резкое снижение СКФ, которое сохраняется на протяжении всего времени введения МРАС, хотя абсолютное падение незначительно (скорректированная средняя разница  $-1,40$  мл/мин). мин/1,73 м<sup>2</sup>). Кроме того, МРА не влияла на наклон снижения СКФ в исследовании EPHEMUS. Однако совсем недавно было показано, что финеренон (нестероидный селективный АМР) снижает наклон наклона снижения СКФ у пациентов с диабетом 2 типа и диабетической болезнью почек (среднее изменение по методу наименьших квадратов СКФ через 4 месяца:  $-2,66$  мг/л). дл в год против  $-3,97$  мг/дл в год). Дифференциальный эффект наклона может указывать на то, что диабет, возможно, связан с большей внутривеночковой гипертензией, или отражает разную продолжительность наблюдения между испытаниями (21 месяц эпленерона против 31 месяца финеренона). В настоящее время нет рекомендаций для МРА, если рСКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, поскольку данные по безопасности и эффективности отсутствуют.

### **Бета-блокаторы**

#### ***Эффекты адренергической активации на почечную патофизиологию***

Почки содержат как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -адренорецепторы. Преимущественно  $\alpha$ -адренергическая активация в почках приводит к сужению сосудов АА и ЭА и снижению RBF. Кроме того, симпатическая активация запускает гранулярные клетки для высвобождения ренина, что приводит к более высоким уровням АП. Кроме того, адренергическая активация стимулирует несколько сегментов почечных канальцев для

усиления всасывания натрия из ультрафильтрата, что дополнительно способствует avidности натрия в почках, возникающей при СН.

### Абстракт

Новые варианты фармакологического лечения экономически эффективным способом снижают смертность и заболеваемость у пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Бесспорно, эффективное применение этих препаратов является важным элементом надлежащей клинической практики, что одобрено рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) по острой и хронической СН. Тем не менее, врачи изо всех сил пытаются внедрить эти методы лечения, поскольку они должны сбалансировать истинные и / или предполагаемые риски с их существенными преимуществами в клинической практике. Любое ухудшение биомаркеров почечной функции часто воспринимается как неблагоприятное и в клинической практике является одной из наиболее частых причин неэффективного применения препаратов.

### ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Комайда М., Анкер С.Д., Коуи М.Р., Филиппатос Г.С., Менгель Б., Пониковски П. и соавт. Приверженность врачей назначению рекомендованных лекарств при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса: данные глобального исследования QUALIFY. *Сердечная недостаточность Eur J.* 2016 ; 18 : 514 – 22 .

2. Робертсон Ч.Р., Дин В.М., Трой Дж.Л., Бреннер Б.М. Динамика клубочковой ультрафильтрации у крыс. 3. Гемодинамика и ауторегуляция. *Am J Physiol.* 1972 ; 223 : 1191 – 200 .

3. Исхакова, З. Ш., Исхакова, Ф. Ш., Нарзиева, Д. Б., Абдуллаев, Т. З., & Фуркатов, Ш. Ф. (2023). ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОСТЕОГЕННОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ПОЛОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТЕЙ. *FORMATION OF PSYCHOLOGY AND PEDAGOGY AS INTERDISCIPLINARY SCIENCES*, 2(15), 43-48.

4. Хазратов, А. И., Абдуллаев, Т. З., Фуркатов, Ш. Ф., & Нарзиева, Д. Б. (2023). ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА У ПОДРОСТКОВ. *PEDAGOGICAL SCIENCES AND TEACHING METHODS*, 2(19), 87-94.

5. Rizaev, J. A., Rustamova, D. A., Khazratov, A. I., & Furkatov, S. F. (2022). THE NEED OF PATIENTS WITH SYSTEMIC VASCULITIS AND CORONAVIRUS INFECTION IN THE TREATMENT OF PERIODONTAL DISEASES. *Applied Information Aspects of Medicine (Prikladnye informacionnye aspekty mediciny)*, 25(4), 40-45.

6. Rizaev, J. A., Khazratov, A. I., Furkatov Sh, F., Muxtorov, A. A., & Ziyadullaeva, M. S. (2023). CLINICAL AND RADIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PERIODONTIC INTERWEAVES IN PATIENTS WITH CHEW RECESSIONAL. *European Journal of Interdisciplinary Research and Development*, 11, 36-41.

7. Bekmuratov L. R. et al. CARDIOVASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS //TA'LIM VA RIVOJLANISH Tahlili onlayn ilmiy jurnali. – 2023. – T. 3. – №. 1. – С. 193-198.

8. Ахмедов А. А., Фуркатов Ш. Ф. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПЛАНОВОЙ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ //Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. – 2022. – №. 1. – С. 145-147.

9. Зоиров Т., Ярашова Ш., Фуркатов Ш. Микробиологическое исследование содержимого периапикальных и краевых тканей при обострении хронического периодонтита //Дни молодых учёных. – 2022. – №. 1. – С. 234-235.

10.Sh, A. Sodikova, F. Furkatov Sh, and N. A. Kholbaeva. "Optimization of therapeutic and preventive measures for periodontal diseases of pregnant women with iron deficiency anemia." (2022).

11. Akhmedov A. A., Furkatov S. F. To determine the effectiveness and safety of planned local anesthesia in patients with arterial hypertension //Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. – 2021. – Т. 31. – №. 1. – С. 145-147.

12. Ярашова Ш. И., Фуркатов Ш. Ф. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ДЕФЕКТАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ //Редакционная коллегия. – С. 126.

13. Sodikova S. A., Sh F. Furkatov, NA Kholbaeva." //Optimization of therapeutic and preventive measures for periodontal diseases of pregnant women with iron deficiency anemia. – 2022.