

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ГОРОДСКОЙ  
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕАНИМАЦИИ И ДЕТОКСИКАЦИИ»**

УДК 616.24; 616.61-036.12-08; 616.12-008.64-036.12.

*На правах рукописи*

**Шокиров Тоджиддин Мироджидинович**

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ В РАЗВИТИИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С  
ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И ИХ  
ЛЕЧЕНИЕ**

**Диссертация**

**на соискание учёной степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни**

**Научный руководитель:**

Лауреат Государственной премии им.  
Исмоила Сомони, академик АМТН РФ,  
доктор медицинских наук, профессор  
Мурадов А.М.

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор  
Нозиров Дж.Х.

**Душанбе - 2022**

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>Перечень сокращений, условных обозначений .....</b>	<b>5</b>
<b>Введение .....</b>	<b>8</b>
<b>Общая характеристика работы .....</b>	<b>12</b>
<b>Глава 1. Обзор литературы. Этиопатогенез, классификация, диагностика и лечение нарушений функций сердца у больных с терминальной хронической болезнью почек (обзор литературы) .....</b>	<b>19</b>
1.1. Хроническая болезнь почек: этиопатогенез, классификация, основные гомеостатические нарушения при терминальной стадии и их взаимосвязь с метаболическими функциями легких .....	19
1.2. Сердечно-сосудистая недостаточность как осложнение хронической болезни почек .....	27
1.3. Современные подходы в лечении коморбидности при хронической болезни почек и хронической сердечной недостаточности .....	31
<b>Глава 2 Материал и методы исследования .....</b>	<b>38</b>
2.1. Клиническая характеристика больных.....	38
2.2. Методы исследования .....	46
2.3. Методы статистической обработки материала.....	50
<b>Глава 3 Структурно-функциональное состояние сердца и центрального кровообращения у больных при терминальной стадии хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью..</b>	<b>52</b>
3.1. Функциональное состояние гемодинамики большого круга кровообращения у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью .....	53
3.2. Ремоделирование, структурно-геометрические показатели, систолическая и диастолическая дисфункции левого и правого желудочков сердца у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью .....	57

<b>Глава 4. Состояние метаболических функций легких и оценка легочной гипертензии у больных при терминальной стадии хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью .....</b>	<b>64</b>
4.1. Детоксикационная функция легких у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью .....	65
4.2. Гипокоагулирующая функция легких у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью .....	69
4.3. Функция легких, регулирующая реологию крови у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью .....	74
4.4. Буферная активность легких и их влияние на показатели кислотноосновного состояния электролитов у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью .....	79
<b>Глава 5. Комплексная интенсивная терапия больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью .....</b>	<b>86</b>
5.1. Общие принципы лечения больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью.....	86
5.2. Функциональное состояние кровообращения у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью, после комплексной интенсивной терапии .....	104
5.3. Функциональное состояние метаболических функций легких у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью, после комплексная интенсивная терапия.....	112
<b>Глава 6. Обзор результатов исследования.....</b>	<b>124</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>143</b>

<b>Рекомендации по практическому использованию результатов исследования.....</b>	<b>144</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>146</b>

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПФ	- ангиотензинпревращающий фермент
АЧТВ	- активированное частичное тромбопластиновое время
АТ III	- активность антитромбина
БАВ	- биологически активные вещества
БАЛ	- буферная активность легких
БРА	- блокаторы рецепторов ангиотензина
В-А	- вено-артериальная разница
ВВП	- время выживания парамеций
ВГД	- высокопоточный гемодиализ
ВСК	- время свертывания крови
ГЛЖ	- гипертрофия левого желудочка
ГФЛ	- гипокоагулирующая функция лёгких
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДВС	- диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДД	- диастолическая дисфункция
ДЛА	- давление легочной артерии
ДФЛ	- детоксикационная функция легких
ЕОК	- Европейское общество кардиологов
ЗПТ	- заместительная почечная терапия
ИКДД	- индекс конечно-диастолического диаметра
ИММ ЛЖ	- индекс массы миокарда левого желудочка
ИОТС ЛЖ	- индекс относительной толщины стенок левого желудочка
КДД	- конечно-диастолический диаметр
КДО	- конечно-диастолический объем
КДР	- конечно-диастолический размер
КОС	- кислотно-основное состояние
КРС	- кардио-ренальный синдром
КСР	- конечно-систолический размер
КСО	- конечно-систолический объем
КИТ	- комплексная интенсивная терапия
ЛА	- легочная артерия
ЛЖ	- левый желудочек
ЛП	- левое предсердие
МАЛ	- метаболическая активность легких
МДА	- малоновый диальдегид
МЗ и СЗН	- Министерство здравоохранения и социальной защиты населения

МКБ	- международная классификация болезней
ММЛЖ	- масса миокарда левого желудочка
МНО	- международное нормализованное отношение
МОК	- минутный объем кровообращения
МСМ	- молекулы средней массы
МФЛ	- метаболические функции лёгких
НГД	- низкопоточный гемодиализ
НВГД	- низкопоточный высокоэффективный гемодиализ
НПВП	- нестероидные противовоспалительные препараты
НФЛ	- нереспираторные функции легких
НТ	- некротические тела
ОАК	- отекающая артериальная кровь
ОПСС	- общее периферическое сопротивление сосудов
ОПН	- острая почечная недостаточность
ОССН	- Общество специалистов по сердечной недостаточности
ОЦК	- объем циркулирующей крови
ПЖ	- правый желудочек
ПНК	псевдонормальной кровотока
РААС	- ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РТ	- Республика Таджикистан
РФЛ	- респираторная функция легких
САД	- систолическое артериальное давление
СВ	- сердечный выброс
СВК	- смешанная венозная кровь
СД	- систолическая дисфункция
СДД	- среднее диастолическое давление
СДЛД	- среднее диастолическое легочное давление
СИ	- сердечный индекс
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
СН	- сердечная недостаточность
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
СрДЛА	- среднее давление легочной артерии
ССК	- свёртывающая система крови
ТЗС	- толщина задней стенки
ТМЖП	- толщина межжелудочковой перегородки
ТсХБП	- терминальная стадия хронической болезни почек
УО	- ударный объем
ФАЦК	- фибринолитическая активность цельной крови
ФВ ЛЖ	- фракция выброса левого желудочка

ФВ ПЖ	- фракция выброса правого желудочка
ФК	- функциональный класс
ХБП	- хроническая болезнь почек
ХПН	- хроническая почечная недостаточность
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ЦИК	- циркулирующие иммунные комплексы
ЦГБ	- центральная городская больница
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЭхоКГ	- Эхокардиография

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Несмотря на достижения и внедрение новых высоких диагностических и лечебных технологий, до сегодняшнего дня во всем мире медицинская общественность сталкивается с проблемой роста числа больных с хроническими болезнями почек (ХБП) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), которые имеют выраженную тенденцию к омоложению, высокую инвалидизацию и летальность [А.М. Шутов, 2014; В.С. Нестеров, 2018].

Результаты эпидемиологических исследований показали, что распространенность ХБП в мире составляет 12-18% (США - 15%, в странах Европы - 12-17%, Японии - 18,7%, Китае - 14%). Эти процессы наблюдаются как в индустриально развитых странах с высоким уровнем жизни, так и в развивающихся со средним и низким доходом населения [K/DOQI, 2002; A.S. Levey, 2010; J.V. John, 2012; KDIGO, 2012].

В Российской Федерации (РФ) и Республике Таджикистан (РТ) популяционные исследования по распространенности ХБП целенаправленно не проводились, но отдельные эпидемиологические данные подтверждают высокую их распространенность в этих регионах мира [Ю.Н. Беленков, 2011; А.А. Одинаев, 2012; Н.А. Fink, 2013].

ХБП наблюдается чаще у женщин, чем у мужчин (12,6% против 9,7%) [J. Nunez, 2015; И.В. Формин, 2016; М.Ш. Шамхалова, 2018].

Многочисленные проспективные исследования доказали, что даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти [О.Л. Бокерия, 2013; Б.Ж. Иманов, 2018].

Вероятность развития ХБП у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями значительно выше, чем в общей популяции [В.А. Добронравов, 2013; Е.М. Сергеева, 2015].

ХБП выявляется более чем у 1/3 больных с ХСН [Т.В. Жданова, 2016; Б.Ж. Иманов, 2018].



По данным регистра NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), сочетание любых двух факторов сердечно-сосудистого риска приводит к вероятности снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин в 3,7 раза больше, чем при сохранной функции почек. Это связано с тем, что патологии почек и сердца имеют общие факторы риска (гипертония, диабет, метаболический синдром и др.), а при их сочетании действуют и нетрадиционные почечные факторы (гипергидратация, анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, системное воспаление, гиперкоагуляция), которые взаимоусугубляют патогенетические механизмы и риски развития как ХБП, так и сердечно-сосудистых заболеваний [Т.П. Голивец, 2017; Т.Е. Руденко, 2018].

А.С. Guyton в своих исследованиях показал кардиоренальную взаимосвязь и представил её как кардиоренальный синдром (КРС), патогенетической основой которого являются нарушения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), эндотелий зависимые факторы, их антагонисты-натрийуретические пептиды и калликреин-кининовая система с образованием порочного круга патофизиологического состояния, при котором сочетание кардиальной и почечной дисфункции приводит к ускоренному снижению функциональной способности каждого органа [А.С. Guyton, 1990].

На согласительной конференции ADQI в Венеции (2008) С. Ronco и соавт. представили классификацию КРС с выделением 5 типов, охватывающих практически весь спектр кардиоренальных взаимоотношений, особенности патофизиологического процесса, временные факторы и причины дисфункции почек [С. Ronco, 2010].

Однако проведенные проспективные исследования доказали, что при ХБП развиваются осложнения не только сердечно-сосудистой системы, но (непосредственно) и легких, при этом страдают метаболические функции легких (МФЛ) и развиваются респираторная недостаточность, гипоксия смешанного генеза, утяжеляющие состояние больных [В.Ю. Мареев, 2010; Н.А. Мухин, 2010; С.Н. Терещенко, 2016, А.М. Мурадов, 2020].

Причиной одновременного поражения органов является выявленное антигенное сродство альвеолярного и почечного эпителиев [В.В. Евдокимов, 2014; Л.С. Коростовцева, 2018].

Фактически у больных с терминальной стадией хронической болезни почек (ТсХБП), осложненной ХСН, не изученными остаются механизмы патогенеза нарушения МФЛ, их взаимосвязь со сдвигами гомеостаза, общей, легочной и почечной гемодинамикой, а также со структурно-функциональными осложнениями сердца и почек [О.В. Пьянкина, 2012; М.П. Васильева, 2014].

На современном этапе практически отсутствуют научно - обоснованные данные о влиянии разных методов экстракорпоральной гемокоррекции у больных с ТсХБП, осложненной ХСН, на МФЛ и их влияние на параметры общей, регионарной гемодинамики, структурно-функциональное состояние сердца и почек, их ближайшие и отдаленные результаты у больных с данной патологией.

**Степень научной разработанности изучаемой проблемы.** За последнее время все больше научных изысканий стали посвящаться осложнениям ХБП, и, в частности, легочной гипертензии, ХСН и др. Исследованиями продемонстрировано, что легочная гипертензия значительно влияет на выживаемость пациентов с ХБП. Авторами обсуждаются факторы патогенеза легочной гипертензии при ХБП, которые связаны с такими синдромокомплексами как гиперфосфатемия, гиперволемиа, уремия, уремическая васкулопатия, а также систоло-диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ).

В работах S. Pabst и соавт. (2011-2012) было показано, что у больных с 4-5-й стадиями ХБП диализной группы легочная гипертензия обнаруживается у 72% пациентов, тогда как после его проведения этот процент снижается до 60%. В то же время больным с 4-5-й стадией ХБП, которым не была показана процедура гемодиализа, частота легочной гипертензии составляла 77% [Р.А. Cullough, 2014].

В России и у нас в Таджикистане в данном аспекте проводились единичные популяционные исследования, которые свидетельствуют о высокой распространенности как ранних, так и развернутых стадий ХБП, с огромными социально-экономическими последствиями [Ю.Н. Беленко, 2011; А.А. Одинаев, 2019].

Таким образом, оптимизированные методы диагностики и комплексной интенсивной терапии больных ТсХБП с учетом тяжести течения ХСН, выявленных патогенетических звеньев нарушения гомеостаза, общей и легочной гемодинамики, стадийности нарушения МФЛ с включением в программу персонализированного и дифференцированного подхода к подбору и применению методов эфферентной детоксикации (низкопоточного гемодиализа - НГД, низкопоточного высокоэффективного гемодиализа - НВГД, высокопоточного гемодиализа - ВГД) позволили снизить количество, тяжесть легочных и других органных осложнений, летальность, а также улучшить качество и продолжительность жизни больных ТсХПБ.

**Связь исследования с программами, научной тематикой.** Диссертационное исследование является фрагментом научно-исследовательской работы Государственного учреждения (ГУ) «Городской научный центр реанимации и детоксикации» (ГНЦРиД) «Инновационные технологии в диагностике и лечении критических состояний» регистрационный номер № 0116ТJ00528 и Государственное образовательное учреждение (ГОУ) «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» (ИПОвСЗ РТ).

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Цель исследования.** Улучшение результатов диагностики, лечения больных с терминальной стадией ХБП, осложнённой хронической сердечной недостаточностью.

### Задачи исследования

1. Выявить основные причины, социальный статус, сопутствующие заболевания и тяжесть состояния при коморбидности у больных ТсХБП, осложненной ХСН.

2. Изучить функциональное состояние общей, легочной и сердечной гемодинамик, их взаимосвязи с нарушениями гомеостаза у больных с ТсХБП, осложненной ХСН.

3. Изучить структурно-геометрические и функциональные показатели левого и правого желудочков сердца, их систолическую и диастолическую функции у больных с ТсХБП, осложненной ХСН.

4. Определить клиническое значение и функциональное состояние метаболических (детоксикационной, гипокоагулирующей, регулирующей реологию крови, содержание биологически активных веществ, участвующих в регуляции электролитного баланса крови) и респираторных функций легких в патогенезе гемодинамических и гомеостатических нарушений при ТсХБП, осложненной ХСН.

5. Оптимизировать протокольную комплексную терапию ТсХБП и ХСН с включением в программу низкопоточного гемодиализа, высокоэффективного гемодиализа, высокопоточного гемодиализа и выявленных патогенетических звеньев нарушения гомеостаза, а также изучить ближайшие результаты.

**Объект исследования.** Объектом исследования настоящей диссертационной работы являются 100 больных с ТсХБП, осложненной хронической сердечно-сосудистой недостаточностью разной степени выраженности, находившихся на лечении в Государственном учреждении (ГУ) «Городской научный центр реанимации и детоксикации», отделениях

нефрологии Городской клинической больницы (ГКБ) № 2 и кардиологии Центральной городской больницы (ЦГБ) г. Вахдата за период с 2014 по 2018 годы. Исследования проводились совместно с сотрудниками кафедры эфферентной медицины и интенсивной терапии Государственного образовательного учреждения (ГОУ) «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан». Обследование больных с ТсХБП, осложненной ХСН, проведены по информированному согласию пациента или его законного представителя, а также с разрешения этического комитета Министерства здравоохранения (МЗ) и социальной защиты населения (СЗН) РТ.

**Предмет исследования.** У 100 больных с ТсХБП, осложненной ХСН, изучались: структурно-функциональное состояние сердца и почек (общеклиническое, физикальное, доплерометрическое исследование), а также показатели гомеостаза крови (гемостаз, реология, токсичность, электролиты, кислотно-основное состояние и газы крови), взятой в бассейнах правого желудочка сердца (смешанная венозная кровь) и из лучевой артерии (артериальная кровь).

#### **Научная новизна исследования**

Впервые в Республике Таджикистан изучены больные с коморбидной патологией при ТсХБП, осложненной ХСН, выявлены основные причины и факторы риска, социальный статус, осложнения и сопутствующие заболевания, тяжесть течения сердечной недостаточности на додиализном этапе, а также некоторые патогенетические механизмы и влияние КИТ на эти процессы.

Выявлены взаимосвязи нарушения общей, легочной, сердечной гемодинамик и глубины сдвигов гомеостаза у больных с ТсХБП, осложненной ХСН, напрямую зависящие от остаточной функции почек и сердца.

У больных с ТсХБП, осложненной ХСН, структурно-геометрические и функциональные показатели левого и правого желудочков сердца, их систолическая и диастолическая функции имеют прямую корреляционную зависимость от стадийности нарушений МФЛ, степени легочной гипертензии,

истощения компенсаторных механизмов, регулирующих кровообращение, а также степени синдрома эндогенной интоксикации, волевических нарушений, тяжести анемии и гипоксии.

Определены роль и клиническое значение функционального состояния МФЛ (детоксикационной, гипокоагулирующей, регулирующей реологию крови, содержание биологически активных веществ, участвующей в регуляции электролитного баланса крови) в патогенезе развития респираторной недостаточности, гемодинамических и гомеостатических нарушений у больных ТсХБП, осложненной ХСН.

Оптимизирована комплексная интенсивная терапия больных с ТсХБП, осложнённой ХСН, с учетом выявленных патогенетических звеньев нарушений гомеостаза, общей и легочной гемодинамики, стадийности нарушения МФЛ с включением в программу ультразвукового ингаляционного введения лекарственных средств и персонализированного подбора методов экстракорпоральной коррекции (низкопоточного гемодиализа - НГД, низкопоточного высокоэффективного гемодиализа - НВГД, высокопоточного гемодиализа - ВГД).

#### **Теоретическая и научно-практическая значимость исследования**

Основные положения работы могут широко внедряться в учебный процесс кафедрой эфферентной медицины и интенсивной терапии, кардиологии с курсом клинической фармакологии ГОУ ИПОвСЗ РТ, а также внутренних болезней ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино».

Выявленные взаимозависимые и взаимно отягощающие патогенетические механизмы развития ренально-кардиально-пульмонального синдрома у больных с ТсХБП, в основе которого лежат структурно-функциональные нарушения почек, сердца, а также метаболических и респираторных функций лёгких, могут стать теоретической основой для определения тактики ведения пациентов с ренально-кардиально-пульмональным синдромом.

Выявленные нарушения систолической, диастолической дисфункции и типа кровотока левого и правого желудочков сердца, зависящие от их ремоделирования, коррелирующие со сдвигами общей гемодинамики и степенью легочной гипертензии, позволяют целенаправленно подбирать лекарственные препараты для коррекции ХСН с учетом клубочковой фильтрации и остаточной функции почек, что способствует значительному улучшению состояния и качества жизни больных с ТсХСН.

Определение функционального состояния метаболических (детоксикационную, гипокоагулирующую, регулирующую реологию крови, содержание биологически активных веществ, участвующих в регуляции электролитного баланса крови, газового состава крови) и респираторных функций легких, а также стадийность их нарушений позволит проводить раннюю диагностику и профилактику синдрома эндогенной интоксикации, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови, острого легочного повреждения и интерстициального отека легких, а также гемодинамических и гомеостатических нарушений, что на практике способствует своевременности патогенетической терапии, более ранней стабилизации состояния пациентов, блокировать развитие критического круга органных осложнений.

Оптимизированные методы диагностики и комплексной интенсивной терапии больных ТсХБП с учетом тяжести течения ХСН, выявленных патогенетических звеньев нарушения гомеостаза, общей и легочной гемодинамики, стадийности нарушения МФЛ с включением в программу персонализированного и дифференцированного подхода к подбору и применению методов эфферентной детоксикации (НГД, НВГД, ВГД) позволили снизить количество, тяжесть легочных и других органных осложнений, летальность, а также улучшить качество и продолжительность жизни больных ТсХПБ.

### **Положения, выносимые на защиту**

В патогенезе хронических заболеваний почек и сердечной недостаточности лежат общие факторы риска (артериальная гипертензия,

сахарный диабет, метаболический синдром и ожирение, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция и др.), а при коморбидности - почечно-сердечные факторы (гипергидратация, анемия, нарушения водно-электролитного обмена, системное воспаление, гиперкоагуляция и др.), обе патологии патогенетически взаимосвязаны и на определенных этапах взаимоотягощают друг друга.

У больных с ТсХБП имеются взаимозависимые и взаимоотягощающие механизмы нарушения общей и почечной гемодинамики, ремоделирования левого/правого желудочков сердца с развитием систолической, диастолической дисфункций, осложняющихся ХСН разной степени тяжести, на фоне легочной гипертензии, что является звеньями в патогенезе нарушения кровообращения.

У пациентов с ТсХБП, осложненной ХСН, одним из патогенетически связующих механизмов являются нарушения метаболических и респираторных функций легких, имеющие стадийность и непосредственно влияющие на показатели легочной, сердечной и общей гемодинамики, а также на параметры гомеостаза (гемостаза, реологии, водно-электролитного обмена, кислотно-основного состояния).

Для объективной оценки степени тяжести прогнозирования исхода заболевания, персонализированного подбора КИТ и методов экстракорпоральной коррекции (НГД, НВГД, ВГД) у больных ТсХБП, осложненной ХСН, необходимо определять не только выраженность почечной (скорость клубочковой фильтрации, реабсорбцию, объем остаточной мочи и др.) и сердечно-сосудистой дисфункции (общей, легочной, почечной и сердечной гемодинамик), но и непосредственно стадийность нарушения метаболических и респираторных функций легких.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность результатов исследования и оценка их надежности подтверждены: анализом большого объема изученной современной научной литературы; достаточным количеством диагностированных и пролеченных пациентов (100 больных ТсХБП, осложненной ХСН и 30 здоровых людей); проведенными современными и достоверными методами исследований; объективным и



достоверным статистическим анализом; правильно сформулированными целями и задачами исследования; обоснованностью и логичностью положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций; согласованностью с опубликованными ранее результатами исследований с исходными целями и задачами.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.**

Соответствует паспорту Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни подпункты: 3.1 фундаментальные аспекты развития и регуляторные механизмы функционирования внутренних органов; 3.4 этиология и патогенез, факторы риска заболеваний внутренних органов, 3.9 сочетанная патология внутренних органов кровообращения, органов дыхания, органов пищеварения, мочеполовой системы, опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани, эндокринной системы во всем многообразии ее проявлений; 3.19 лечение болезней внутренних органов в эксперименте и в клинике: разработка и усовершенствование способов вмешательства, изучение эффективности применения новых лекарственных препаратов, разработка схем и вариантов лекарственной терапии, методов комбинированного лечения с использованием нетрадиционных, немедикаментозных, экстракорпоральных и других технических и модифицирующих факторов.

**Личный вклад соискателя диссертанта ученой степени.**

Практическая реализация результатов составляет 88%; сбор и обработка материалов - 96%; обобщения, анализы и интерпретация полученных результатов, подготовка научных публикаций и докладов - 100%.

**Апробация и реализация результатов диссертации.** Основные положения, диссертации доложены и обсуждены на: годичных конференциях ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» (2019, 2021, 2022); республиканской ассоциации анестезиологов и реаниматологов, терапевтов (2019), заседании Ученого совета

ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации» (2019) и на X-ом Евроазиатском конгрессе кардиологов (2022).

Результаты диссертационного научного исследования внедрены в научный и лечебный процессы в отделении кардиологии ЦГБ г. Вахдата, ГУ «Республиканский клинический центр кардиологии» МЗиСЗН РТ, ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации», а также на кафедрах эфферентной медицины и интенсивной терапии, анестезиологии и реанимотологии, кардиологии с курсом клинической фармакологии и терапии ГОУ ИПОвСЗ РТ.

**Публикации по теме диссертации.** По материалам диссертационного исследования опубликовано 9 статей и тезисов, из них 5 - в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Президенте РТ, которые полно отражают основные положения диссертации.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация имеет традиционное построение, состоит из введения, общей характеристики работы, 6 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций к практическому использованию результатов, а также списка литературы. Диссертация изложена на 168 страницах компьютерного текста (шрифт Times New Roman-14, интервал 1,5), включает 21 таблицу и 9 рисунков. Список литературы содержит 193 источника (140 на русском и 53 - на английском языках).

# **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**

## **1.1. Хроническая болезнь почек: этиопатогенез, классификация, основные гомеостатические нарушения при терминальной стадии и их взаимосвязь с метаболическими функциями легких**

Синдромокомплекс, развивающийся вследствие прогрессирования разных заболеваний почек с исходом в нефросклероз называют хронической болезнью почек [3, 87, 91].

Результатами многочисленных эпидемиологических исследований, в которых были использованы единые подходы к оценке функции почек на основе К/DOQI (2002, 2006), установлено, что распространенность ХБП 1-5 стадий в мире как социально - значимое заболевание составляет 12-18% (в Китае до 14%, в США до 15%, в Европейских странах от 12 до 17%, в Японии - 18,7%) [61, 163, 165, 171, 190].

В России и у нас в Таджикистане в данном аспекте проводились единичные популяционные исследования, которые свидетельствуют о высокой распространенности как ранних, так и развернутых стадий ХБП, с огромными социально-экономическими последствиями [44, 95].

Изучение гендерных особенностей ХБП показало на достаточно большую её распространенность среди лиц женского пола (12,6%) по сравнению с мужским - 9,7% [151].

Несмотря на омоложение (в возрасте от 20 до 39 лет - до 8,5%), данная патология в основном встречается у лиц старших возрастных групп - 39,4%. Также установлена высокая распространенность ХБП у лиц с низким образованием - 22,1%, против 15,7% - имеющих среднее и высшее образование [192].

Следует отметить, что термин ХБП введен вместо существовавшего ранее «Хроническая почечная недостаточность» (ХПН) с 2002 г. [61].

Для единого подхода к оценке функции почек авторами за основу были взяты те критерии, которые ранее применялись в клинической практике. При этом, независимо от основных причин, приводящих к ХБП, критерии его диагностики остаются едиными: во-первых - это альбуминурия  $\geq 30$  мг/сут или 3 мг/ммоль или отношение альбумина к креатинину мочи  $\geq 30$  мг/г и патологический осадок в моче (протеин-, лейкоцит-, эритроцит-, цилиндрурия) - при клинико-лабораторном и инструментальном обследовании больных на протяжении трех месяцев и более; во-вторых - водно-электролитный дисбаланс крови и мочи; в-третьих - структурно-функциональные нарушения почек; в-четвертых - изолированное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, а также патологические изменения нефробиоптата, подтвержденные также инструментальными и лабораторными исследованиями [3, 164, 152].

Независимо от уровня СКФ, наличие первых четырех признаков является достаточным для постановки диагноза ХБП, и/или независимо от наличия других критериев заболевания - при снижении скорости фильтрации менее 60 мл/мин [115].

Согласно рекомендаций NKF-K/DOQI (2003), а также с учетом стадийной классификации различают: I стадию - тубулярную (СКФ, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>  $\geq 90$  мл/мин); II стадию - компенсированную (СКФ 89-60 мл/мин); III стадию - субкомпенсированную (СКФ 59 - 30 мл/мин); IV стадию - некомпенсированную (СКФ 29-15 мл/мин); V стадию - терминальную (СКФ менее 15 мл/мин) ХБП.

В предыдущих классификациях выделяли четыре стадии ХПН (начальную, выраженную, интермиттирующую и терминальную), последняя, терминальная стадия выставлялась при СКФ менее 10 мл/мин, что являлось причиной поздней заместительной терапии, которая проводилась на фоне развившихся органных осложнений, вследствие чего у больных наблюдалось низкое качество жизни, сокращенное время нахождения на диализе и выживаемость.

Соответственно, классификация ХБП по NKF-K/DOQI (2003) является более приемлемой, теоретически и практически более эффективной и на данном этапе развития вполне удовлетворяет запросы нефрологии, эфферентной медицины и трансплантологии [164, 75].

Основные гомеостатические нарушения при ХБП отмечаются в 3-5 стадиях при снижении количества нефронов до 30%, а выраженная уремия при уменьшении до 15 - 10%. При 1-2 стадиях ХБП на нефроны ложится большая нагрузка, в связи с чем гомеостаз внутренней среды остается постоянным, однако со временем происходит гипертрофия и дилатация нефронов. Эта дисфункция происходит неравномерно, при этом усугубляются их структурные изменения, что отражается на уровне патологических сдвигов гомеостаза. Нарушения экскреции калия, натрия, кальция, фосфора и воды непосредственно связаны также с ренин-альдостероновой системой. Доказанным фактом является то, что при уремии включается ряд приспособительных механизмов - детоксикационные системы (монооксидазная система печени, иммунная, выделительные органы), облегчающие работу почек и корригирующие гомеостаз [20, 24].

В работе З. Махсумовой (2005) выявлено, что при прогрессирующем снижении СКФ параллельно аналогично нарушаются нереспираторные функции легких, которые являются взаимозависимыми, взаимно отягощающими патогенетическими механизмами, обуславливающими течение ХБП и вызывающими развитие различных осложнений, что в целом ухудшает прогноз заболевания. Также в результате проведенных исследований автор утверждает, что для более ранней диагностики синдрома острого легочного повреждения, синдрома полиорганной недостаточности и прогнозной оценки заболевания у пациентов с ХБП, наряду с использованием критериев NKF-K/DOQI (2002-2003), необходимо определение стадии нарушения МФЛ [75, 164].

В исследованиях, проведенных в последние годы [75, 68, 95, 40, 80] у больных с ХБП, показана роль метаболических функций легких в регуляции некоторых параметров гомеостаза. При разных стадиях острой и хронической

почечной недостаточности изучены некоторые нереспираторные функции легких (детоксикационная и гипокоагулирующая функции легких, регулирующие уровень биологически активные вещества, реология, электролитный состав, КОС и газы крови). Выявлено, что в зависимости от стадии ХБП, в основном в 4 и 5 стадиях, развиваются как обратимые, так и необратимые процессы нарушений респираторных и метаболических функций легких, которые протекают от компенсированных до декомпенсированных форм в виде синдрома острого легочного повреждения и сердечно-сосудистой недостаточности, что играет важную роль в патогенезе утяжеления больных с хронической почечной дисфункцией.

Наблюдаемое при ХБП повышенное содержание низкомолекулярных токсических веществ в крови увеличивает осмотическую нагрузку, что, в свою очередь, способствует экскреции креатинина, мочевины, воды и др. [94].

Связанными и взаимно обусловленными механизмами нарушения при ХБП являются водно-электролитные и регулирующие КОС, так как за стабильность концентрации ионов отвечают буферные системы крови, почек, легких. Почки непосредственно участвуют как в восстановлении буферных оснований, так и обеспечивают вывод кислот с мочой, что изучено достаточно глубоко, имеются много исследований и публикаций по этой проблеме [117, 94, 125].

При снижении СКФ менее 25% от нормы могут наблюдаться колебания кислотно-щелочного баланса от умеренного алкалоза до резко выраженного ацидоза метаболического генеза (гломерулярный - задержка анионов фосфатов, сульфатов, органических кислот; канальцевый - обусловлен нарушением тубулярных функций, обмена аммиака и водородных ионов, повышением хлора и гиперкалиемии). Также по мере снижения уровня СКФ нарастают нарушения водно-электролитного баланса [130].

При СКФ до 20 мл/мин развивается «синдром больной клетки» с процессами ретенции и повышением внутриэритроцитарного натрия и снижения калия, магния и кальция сыворотки крови. При СКФ менее 15 мл/мин

отмечаются выраженный дисбаланс фосфорно-кальциевого обмена [103], дефицит витамина Д, остеопороз с выходом кальция из костей для компенсации метаболического ацидоза, прогрессирующая гипокальциемия и гиперфосфатемия [103, 152].

В исследованиях [52, 53, 185], проведенных у больных с острой почечной недостаточностью (ОПН) 2-3 стадии по RIFL и ХБП в 4-5 стадиях, выявляются нарушение функции легких, регулирующих обмен воды и электролитов, ретенция натрия и кальция плазмы, прогрессирующий интерстициальный отек легких, усугубляющий состояние больных с почечной дисфункцией.

Однако в доступной литературе практически отсутствуют сведения о буферной активности легких и их функции по регуляции водно-электролитного обмена, что требует своего изучения у больных ХБП, осложнённой ХСН, так как при сердечной недостаточности также имеются выраженные сдвиги этих процессов.

В исследованиях, проведенных различными авторами, отмечается частое поражение легких при различных критических состояниях, в том числе при ХБП, что связано с антигенным сродством гломерулярных и альвеолярных базальных клеток [85, 86, 43, 95].

Поражение респираторных и метаболических функций легких непосредственно связано не только с нарушениями гомеостаза, но и гемодинамическими сдвигами [168, 169, 186].

За последнее время все больше научных изысканий стали посвящаться осложнениям ХБП, и, в частности, легочной гипертензии, ХСН и др. Исследованиями продемонстрировано, что легочная гипертензия значительно влияет на выживаемость пациентов с ХБП. Авторами обсуждаются факторы патогенеза легочной гипертензии при ХБП, которые связаны с такими синдромокомплексами как: гиперфосфатемия, гиперволемия, уремия, уремическая васкулопатия, а также систоло-диастолическая дисфункция (ДД) левого желудочка.

Когортные ретроспективные исследования, проведенные M. Yigla и соавт. [182, 193], в которых не была учтена величина СКФ в момент осуществления эхокардиографии (ЭхоКГ), показали, что распространенность легочной гипертензии у больных с ХБП на додиализной стадии достигает до 13,7%.

В других работах [119] приводятся данные, что распространенность легочной гипертензии составляет от 39% (при СКФ менее 30 мл/мин) до 56% (при СКФ менее 15 мл/мин).

В работах S. Rabst и соавт. (2011-2012) было показано, что у больных с 4-5-й стадиями ХБП диализной группы легочная гипертензия обнаруживается у 72% пациентов, тогда как после его проведения этот процент снижается до 60%. В то же время у больных с 4-5-й стадией ХБП, которым не была показана процедура гемодиализа, частота легочной гипертензии составляла 77% [176].

С учетом единой классификации, принятой на 4-м Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии Dana Point, (Калифорния, США 2008 г.), из 5 выделенных типов легочной гипертензии при ХБП встречается в основном 5-й тип (многофакторный). При этом развитию данного типа способствуют такие нарушения, как костно-минеральные и функционирование артерио-венозных (А-В) фистул [64, 120].

В других исследованиях указывается на сложность механизмов развития легочной гипертензии при ХБП, их многофакторность течения, недостаточная изученность, особенно в плане систоло-диастолической дисфункции желудочков сердца, эндотелиальной дисфункции, а также проблем нарушения МФЛ у этой категории больных [104].

В связи с этим, по нашему мнению, понимание патофизиологии развития легочной гипертензии у больных с ХБП, осложненной ХСН и раннее ее выявление позволят рационализировать терапевтические подходы у этих пациентов и улучшить прогнозы и исходы [62, 63, 64].

Многими исследованиями показано, что при ХБП происходит нарушение всех звеньев гемостаза, реологии, суспензионной стабильности



крови на фоне анемии Брайта и гипоксии смешанного генеза. Ранее проведенными исследованиями у больных с ХБП достаточно подробно изучен тромбоцитарно-сосудистый гемостаз [23,93]; доказаны наличие гиперфибриногенемии [23], снижение «реакции освобождения» тромбоцитарных факторов, адгезивности тромбоцитов к стеклу, АДФ-коллагену и адреналин-агрегации, ретракции кровяного сгустка и активности фактора III [66, 121]; обнаружено удлинение таких факторов свертывания, как активность и содержание факторов II, VII, VIII, X, XIII, ВСК; выявляются продукты деградации фибриногена и проявления ДВС-синдрома [121], чрезмерная гиперкоагуляция, свидетельством которой является повышение активности протромбина (на 37-39%), фактора XII (на 21-50 %), фактора X (на 14-52%), фактора VIII (на 42-76%) [60].

Кроме нарушений системы свертывания, антисвертывания и фибринолиза, у больных ХБП развиваются такие изменения со стороны гемопоэза, как нормохромная и нормоцитарная анемия с низкими показателями ретикулоцитоза. Их развитие, как установлено результатами многочисленных исследований, связано с нарушением синтеза эндогенного эритропоэтина в корковом слое почек, а также сокращением жизненного цикла эритроцитов, циркуляцией в крови в большом количестве ингибиторов кроветворения (креатинин, метилгуанидин, полиамины, фуранкарбоксилловая кислота, простагландины, МСМ, пептиды, паратгормон и др.) [57, 75].

Таким образом, несмотря на то, что последние исследования показали, что именно легкие являются одним из центральных звеньев в регуляции гемостаза и реологии, т.е. доказаны их функции по регуляции гипокоагуляции, реологии и суспензионной стабильности крови [42, 43, 85, 86, 95], у больных с терминальной стадией ХБП, осложненной ХСН, эти вопросы остаются нерешенными, что не дает возможности практическим врачам целенаправленно осуществлять патогенетическую терапию по коррекции системы гемостаза с учетом функционального состояния МФЛ.

У больных ХБП выявляются первичные нарушения иммунного гомеостаза как клеточного звена иммунитета (лимфопоз с дефицитом продукции ранних недифференцированных лимфоидных предшественников), так и гуморального, с последующим развитием вторичного иммунодефицита [125, 7, 8, 11, 23, 50, 60, 79, 93]. В литературе практически отсутствует информация о влиянии легких на клеточный и гуморальный иммунитет у этой категории больных, что также нуждается в более пристальном изучении.

Один из патогенетических механизмов утяжеления больных с ХБП традиционно связывают с наличием уремических токсинов, конечными продуктами азотистого обмена, мочевиной, креатинином и продуктами его распада - N-метилгидантоином, креатинином, саркозином, метиламином [123].

В последние годы разные исследователи показали роль и место появления в крови олигопептидов молекул средних масс (МСМ) от 500 до 5000 Да [16], вызывающих различные токсические реакции как на уровне ферментов, клеток, так и органов и тканей человека. МСМ могут обуславливать метаболические нарушения, развитие метаболического ацидоза, нарушения толерантности к глюкозе и фосфорно-кальциевого обмена со снижением в сыворотке крови ионизированного кальция, анемию, полинейропатию, энцефалопатию и др. [1].

Паратиреотропный гормон, гиперсекреция которого в начальных стадиях ХБП направлена на коррекцию гипокальциемии и гиперфосфатемии, в последующем приводит ко вторичному гиперпаратиреозу с ренальной остеодистрофией, гипертриглицеридемией, анемией и другими нарушениями в классических органах-мишенях. Эти процессы обусловлены экспрессией специфических паратиреотропных гормон - рецепторов, которые присутствуют не только в почках и костях, но непосредственно в сердце, легких, головном мозге (паратиреотропный гормон - рецепторы II типа, представляющие аутокринно/паракринную систему). Паратиреотропный гормон реагируют с паратиреотропным гормоном или паратиреотропный гормон с рII-рецепторами в тканях, проявляя токсические свойства.

Необходимо отметить, что, несмотря на изучение детоксикационной функции легких у больных с ХБП при разных стадиях [42, 46, 62, 63, 64], при терминальной стадии она изучена недостаточно глубоко с позиции детоксикации токсических компонентов низко-, средне- и пептидов высокой молекулярной массы, а также в зависимости от характера химической природы (гидрофильные, гидрофобные и амфифильные).

Таким образом, изучение МФЛ и их влияние на регуляцию гомеостаза у больных с терминальной стадией ХБП, осложненной ХСН, является весьма актуальной проблемой, требующей своего решения.

## **1.2. Сердечно-сосудистая недостаточность как осложнение хронической болезни почек**

Первичная заболеваемость патологией органов кровообращения в РФ, как и во всем мире, занимает лидирующее положение среди взрослой популяции, уступая, при этом, только бронхолегочным заболеваниям [44, 96]. Более этого, отмечается тенденция неуклонного ее роста с 991,1 на 100 тысяч населения в 2010 году до 991,1 на 100 тысяч населения в 2019г году.

Особое социально-экономическое значение в последние годы приобретают ХБП, осложненные ХСН [76, 88, 89]. Так, распространенность ХСН в США и Европе составляет 1-2% от общей популяции, в России, по данным исследований ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН, - до 7% от всех пациентов, которые обращаются в медицинские учреждения [44, 109].

На согласительной конференции ADQI, которая проходила в Венеции (С. Ronco и соавт., 2008г.), принята классификация кардио-ренального синдрома (КРС), в которой различали 5 типов его течения: I тип - острый КРС, который характеризуется развитием ОПН вследствие внезапного ухудшения сердечной деятельности; II тип - хронический КРС, отличается наличием хронической патологии сердца (ХСН), приводящей к прогрессированию ХБП; III тип - острый КРС, возникающий в результате первичного внезапного нарушения функции почек, приводящий к острому нарушению сердечной

деятельности; IV тип - хронический КРС, когда основные причины дисфункции почек (анемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ХСН и ожирение и др.) приводят к активации таких процессов как апоптоз, фиброз и воспаление в миокарде, его недостаточности; V тип - вторичный КРС - наличие сочетанной, взаимно отягощающей патологии почек и сердца вследствие острых или хронических системных расстройств [185, 54, 138, 174, 172].

Отдельными исследованиями установлена высокая распространенность нарушений функции почек среди больных, страдающих ХСН (45-63,6%). При этом она считается независимым негативным, в прогностическом плане фактором в отношении развития систоло-диастолической дисфункции ЛЖ и смерти от сердечно-сосудистой недостаточности с установленным биологическим градиентом между ухудшением клинических исходов и выраженностью почечной дисфункции [25, 71, 72, 137].

ХБП высоко распространена в общей популяции населения, но особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: при ХСН у 30% больных, ишемической болезни сердца - у 15-90%, артериальной гипертензии - у 15-54% [6, 146, 184, 146].

Также исследования, проведенные некоторыми авторами [9, 90, 136], доказали, что снижение СКФ при ХБП, особенно в 3-5 стадиях, является независимым фактором риска развития кардио-васкулярной патологии, причиной структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и может быть использовано в качестве маркера неблагоприятного прогноза [87, 79, 83, 52, 53, 116].

Руденко Т.Е. (2012) в своих исследованиях показал, что параллельно снижению СКФ при ХБП происходят такие структурно-морфологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, как прогрессирование гипертрофии ЛЖ, ремоделирование и развитие систоло-диастолической дисфункции сердца, «ускорение» атеросклероза с развитием кальцификации сосудистого русла [113].

Шилов Е.М. (2012) также выявил, что одной из причин ХБП может быть ишемическая болезнь почек как результат атеросклеротической окклюзионной болезни артерий почек, что является ведущим фактором в развитии артериальной гипертензии, прогрессирования ХБП и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [135].

ХБП и ХСН - мультифакторные заболевания, в основе которых лежат практически одинаковые риски (артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемии, курение, алкоголь, малоподвижный образ жизни, неправильное питание и др.) [74, 73, 142].

В связи с этим, согласно регистру NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), сочетание любых двух факторов сердечно-сосудистого риска у лиц со сниженной функцией почек по сравнению с лицами с сохранной функцией почек приводит к вероятности снижения СКФ <60 мл/мин в 3,7 раза больше. Представленные проспективные исследования показывают, что даже незначительное снижение СКФ ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и, в частности, внезапной сердечной смерти, являющейся почти в 50% ее причиной. Необходимо отметить, что у больных с ХБП, осложненной ХСН, низкая ФВ ЛЖ, его дилатация, а также высокий уровень натрийуретического пептида в сыворотке крови являются основными предикторами внезапной смерти [5, 151, 13, 167].

Ronikowski P. (2016) отмечая, что смертность у больных с ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ<40%) выше, чем у больных с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ФВ 50 и >%) независимо от возраста, пола и этиологии ХСН. Внутрибольничная летальность при ХСН составляет 2-20%. Ранняя постгоспитальная (в течение 30 дней после выписки из стационара) - 11,3%.

Установлено, что [111, 153] у больных ТсХБП на качество и продолжительность жизни оказывают влияние множество факторов, среди которых ведущее место занимают сердечно-сосудистые осложнения [45, 175].

Анализ структуры общей смертности у больных ТсХБП, находящихся на заместительной почечной терапии, показал, что 30-50% приходится на сердечно-сосудистые заболевания [118, 191].

Korzh A. N. и Kamyshnikova L. A. (2016, 2017) отмечают, что большое количество исследований доказали связь между снижением СКФ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых событий. Более половины случаев смертей у больных с терминальной ХБП кардиальные. Кардиальная летальность при ХБП в 20-50 раз выше, чем общепопуляционная. Также у пациентов, получающих лечение гемодиализом, сердечно-сосудистые осложнения являются ведущей причиной смертности.

Эти случаи непосредственно связаны с осложнениями, такими как гипертрофия ЛЖ, систолическая и диастолическая дисфункции ЛЖ, легочная гипертензия, а также гемодинамические изменения сердца, общей, легочной и почечной гемодинамики [14, 32, 56, 183, 154].

Исследования, проведенные авторами [8, 118, 108], доказывают, что на начальных этапах диализной терапии у 46-74% больных ХБП выявляется ГЛЖ, в то же время ее частота обнаружения у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией несколько меньше - 51% и 12-20% соответственно. Структурно-функциональные нарушения миокарда, развивающиеся при ТсХБП, большинство ученых-исследователей связывают с влиянием таких факторов, как: пред- (анемия, объемные перегрузки жидкостью и др.) и постнагрузка (активация ренин-ангиотензиновой системы, резистентность артерий и др.); коморбидные состояния (гиперфосфатемия, гиперпаратиреоз, гипергомоцистеинемия, цитокиновые aberrации, гиперальдостеронизм и дефицит витамина D) [8, 126].

В то же время другие исследователи отмечают, что в этот период систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ выявляется в 55-70% случаях [126, 170, 171].

Актуальными и нерешенными остаются проблемы дисфункции правого желудочка сердца, связанные с легочной гипертензией у больных с ХБП, осложнённой ХСН [17, 47, 49, 144].

Также требуют своего исследования и решения проблемы, связанные с нарушениями метаболических, респираторных функций легких с легочной гипертензией, систолической и диастолической дисфункциями левого и правого желудочков, а также параметрами общих и регионарных гемодинамик, что позволит проводить прицельную терапию больных с ТсХБП, осложненной ХСН.

### **1.3. Современные подходы в лечении коморбидности при хронической болезни почек и хронической сердечной недостаточности**

Лечение больных с ХБП, осложненной ХСН, длительное поддержание их качественной жизни при стойкой утрате функции почек, сердца - сложная и многогранная задача, обусловленная многофакторностью и наличием взаимоисключающих, взаимоусугубляющих механизмов в патогенезе заболевания [81, 82, 190].

Для решения проблем в диагностике и лечении больных с ХБП и ХСН на сегодняшний день используют нижеследующие регионарные, национальные и международные документы: стандарты и протоколы лечения ХСН и ХБП, утвержденные МЗиСЗН РТ, Рекомендации Американской Ассоциации Сердца (ААС) и Общества Специалистов по Сердечной Недостаточности (ОССН); экспертов Рабочей группы по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (ЕОК), 2013; Национального общества по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда; Российского общества кардиологов, 2016; а также Рекомендации по ХБП национального почечного фонда (KDOQI) и др. [38, 51, 166].

Необходимо отметить, что международные рекомендации по ведению больных фактически посвящаются отдельно взятой проблеме, т.к. они основываются на исследованиях, основанных на принципах «отсутствия

клинически значимой сопутствующей патологии». В связи с этим до настоящего времени вопросы лечения больных с ХБП, осложненной ХСН, являются предметом дискуссий и предлагаются методы, основанные на мультицентровых, рандомизированных исследованиях с позиции доказательной медицины [30, 124].

Современные принципы лечения сочетанной патологии ТсХБП и ХСН основаны в принципе на 2 этапах: это додиализная консервативная комплексная интенсивная терапия (КИТ) и заместительная почечная терапия (ЗПТ) с фармакологической поддержкой. Основная направленность лечения при коморбидности этих патологий состоит в коррекции патогенетических механизмов нарушения почек и миокарда, ключевые позиции которой принадлежат нарушениям центральной и регионарной гемодинамики, эндотелиальной и нейрогуморальной дисфункции, иммуновоспалительным и тромбогенным, водно-электролитным сдвигам и КОС, оксидативному стрессу и истощению антиоксидантной защиты, а также другим факторам, глубина и тяжесть которых зависит от уровня снижения СКФ, ФВ ЛЖ и др. [18, 4, 67, 188].

Традиционное рекомендуемое в стандартах лечение ЕОК ХСН осуществляется комбинацией препаратов [37, 34]: ИАПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина (АРА) II, диуретиками, бета-адреноблокаторами, гликозидами и др., оказывающими кардио- и нефропротекторное действия. Однако некоторые авторы [9, 110, 111, 112] указывают, что, несмотря на гемодинамическую, нейрогуморальную и водно-электролитную разгрузку, при определенных условиях некоторые из этих препаратов способны ухудшать функциональное состояние почек [102, 187].

Результатами отдельных работ [180, 185] установлено, что улучшая функцию почек при помощи препаратов, обладающих нефропротективным эффектом (блокирующих РААС, обладающих антигипертензивным, антипротеин-уретическим и антипролиферативным действиями) можно добиться снижения частоты КРС. Существует позиция, доказывающая, что



при лечении ХСН, несмотря на доказанную пользу ИАПФ, АРА II, бета-адреноблокаторов, антагонистов альдостерона и диуретиков, необходимо их осознанное, взвешенное риск/польза назначение пациентам с хронической почечной дисфункцией [2, 10, 143, 158].

Одну из нефропротективных групп представляют препараты-ингибиторы ГМКоА - резуктазы, или статины, которые достаточно эффективно корректируют липидный обмен, обладают антипротеинурическим действием, снижают риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Однако при проведении заместительной почечной терапии использование статинов и их эффективность остаются дискуссионными [33, 150].

Если вопросы подбора гипотензивных препаратов при лечении артериальной гипертензии у больных ХБП, осложненной ХСН, находят свое решение и имеется ряд рекомендаций по их комбинации и подбору с учетом СКФ, то применение диуретиков до сих пор является проблемным и требует своего решения [69].

Многие авторы рекомендуют в начале лечения ХСН с целью принятия решения о выборе диуретических средств провести оценку не только функционального класса сердечной недостаточности, но и полноценно обследовать функциональное состояние почек, их остаточную функцию, а также принимаемую базовую терапию [26].

Доказано, что даже при умеренно выраженной ХБП эффективность тиазидных диуретиков снижается, а уменьшение СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> является абсолютным противопоказанием к их назначению. В связи с этим при III-IV ФК ХСН мочегонную терапию рекомендуется начинать со стартовых доз петлевых диуретиков.

Некоторыми исследованиями показано, что для лечения ХСН имеют большое значение дозы диуретиков. Рекомендованные дозы гидрохлортиазида - от 25 мг/сут и выше могут приводить к гипонатриемии, гипокалиемии, метаболическим нарушениям, а ее назначение в дозе 12,5 мг/сут в сочетании с

ИАПФ или АРА II в качестве гипотензивных, сопровождается слабым диуретическим эффектом [114, 106].

При ХБП, осложнённой ХСН, в связи с большим периодом полувыведения, предсказуемым абсорбцием, многие авторы предпочтение отдают салуретикам, т.к. у них наблюдается наибольшее время максимальной концентрации препарата в крови [107].

При этом наиболее рекомендуемым препаратом из группы петлевых диуретиков является торасемид замедленного высвобождения, у которого имеется предсказуемый диуретический эффект, он снижает риск развития у пациента пикообразного натрийуреза и в меньшей степени ухудшает качество жизни [56, 84].

Особое место в терапии пациентов ХБП, осложненной ХСН, занимает коррекция анемии, которая может приводить не только к восполнению объема циркулирующей крови, гемоглобина, восстановлению функциональной способности эритроцитов, разрешению кризиса микроциркуляции и гипоксии, но и обратному развитию гипертрофии ЛЖ [170]. Наиболее рекомендуемым в лечении анемии является «эритропоэтин», однако недостаточно изученными аспектами у больных ХБП, осложненной ХСН, остаются его влияние на систолическую и диастолическую дисфункции левого, правого желудочков сердца и кардиопротективное действие эритропоэтина. Исследованиями доказано, что неадекватная терапия анемии Брайта напрямую коррелирует с тяжестью артериальной гипертензии, метаболическими нарушениями, может прогрессирующе вызывать достоверное ухудшение показателей сократительной способности ЛЖ и его диастолической функции, что способствует нарастанию выраженности ХСН, низкому качеству жизни пациентов и повышению летальности [21].

В особых случаях у больных ХБП, осложненной ХСН, при низкой фракции ЛЖ, выраженной декомпенсации и признаках гипергидратации многие исследователи считают целесообразным комбинировать бета-адреноблокаторы в низких стартовых дозах с постепенным увеличением дозы,

одновременным повышением дозы диуретика и в/в введением негликозидных инотропных препаратов. Из негликозидных инотропных препаратов для кратковременной терапии ХСН рекомендуется использовать «допамин» или «добутамин», также имеются исследования о положительном эффекте ингибитора фосфодиэстеразы - милриноне.

Особую роль и место в лечении ХСН у больных ХБП занимают сердечные гликозиды вследствие их положительного инотропного и отрицательного хронотропного действия, влияния на нейрогормоны и другие положительные эффекты. При этом, необходимо помнить, что в отличие от бета-адреноблокаторов сердечные гликозиды не влияют на частоту сердечных сокращений во время физической нагрузки, а также, в связи с нарушением выделительной функции почек быстро приводят к явлениям передозировки. Частыми электрокардиографическими проявлениями данного осложнения являются нарушения ритма и проводимости, которые описаны многочисленными авторами [48].

Januzzi J.L. (2015) утверждает, что инотропная поддержка при острой и декомпенсированной ХСН существенно улучшает клинический статус пациентов. Ингибиторы фосфодиэстеразы с кальцийсенсibiliзирующим эффектом, обладающие положительным инотропным эффектом, сравнимые с добутамином, также повышают СКФ.

Zhu Z.D. (2015) отмечает, что антагонисты рецепторов вазопрессина и аденозина считаются перспективными в лечении больных с кардио-ренальным синдромом. Антагонисты аденозиновых A1-рецепторов способствуют не только сохранению почечной функции, но и реверсии резистентности к диуретикам у лиц с декомпенсированной ХСН и кардио-ренальным синдромом.

Ранее в качестве гипокоагуляции больным с ХСН предлагали использовать небольшие дозы гепарина (15000-20000 ЕД в сутки) до повышения АЧТВ в 1,5-1,7 раза. В настоящее время в клинической практике наиболее часто применяются низкомолекулярные гепарины (надопарин, эноксапарин, фраксипарин и др.) [55, 162, 161, 159].

В работах [15, 59] убедительно доказаны кардиопротекторные свойства ингибитора 5-липоксигеназы, антиоксиданта кверцетина, но недостаточно изучено его влияние на состояние систолической и диастолической функций миокарда. В то же время имеются лишь единичные сведения о нефропротекторных свойствах кверцетина [28, 59, 155, 157].

Одним из новых направлений является исследование по возможности применения препарата «дапаглифлозина», производимого компанией «Астра Зенека», ингибитора SGLT-2, применяемого для лечения сахарного диабета 2 типа. Имеются данные, определяющие его потенциальную роль в терапии ХБП и ХСН, однако требуется глубокое понимание процессов и молекулярных основ потенциального кардио- и ренопротективного действия препаратов данного класса [31].

Исследования показали, что, несмотря на применение стандартной терапии у больных с ХБП, осложненной ХСН, не всегда удается добиться стойкого положительного эффекта и достаточного качества жизни, кроме небольшой части пациентов с сохраненной фракцией выброса ЛЖ [17].

В связи с этим больным ТсХБП необходима заместительная почечная терапия, согласно Рекомендациям по ХБП Национального почечного фонда. По данным авторов, количество пациентов, нуждающихся в гемодиализе, постоянном амбулаторном перитонеальном диализе, трансплантации почек из года в год существенно увеличивается, что связано с возросшей распространенностью сахарного диабета, артериальной гипертензии и других заболеваний, приводящих к повреждению почек, а также продолжительности жизни популяции больных, находящихся на заместительной почечной терапии (ЗПТ) [12, 111].

До сих пор остаются дискуссионными вопросы начала и выбора метода ЗПТ. Muhammed B.A. et al. (2013) [173] утверждают, что ЗПТ следует начинать с постоянного амбулаторного перитонеального диализа, с последующим переводом на гемодиализ через несколько лет, так как трёхлетняя выживаемость пациентов оказалась выше на 61% при первом методе, на 52% -

при втором. В то же время многие исследователи рекомендуют гемодиализ с последующей трансплантацией почек, что улучшает долгосрочную выживаемость и качество жизни этой группы пациентов [19].

В литературе достаточно информации о структурно-функциональных изменениях сердца у больных, находящихся на гемодиализе [177, 129, 141].

Изучены патогенетические механизмы нарушений сердечно-сосудистой системы, на которые значительное влияние оказывают артериальная гипертензия, анемия, гипергидратация, вторичный гиперпаратиреоз, медикаментозная терапия, различные методы ЗПТ и другие факторы [24, 29].

В результате проведенных исследований [68, 75, 95, 42, 86] было доказано, что при ХБП наравне с осложнениями сердечно-сосудистой системы развиваются непосредственно легочные, при которых страдают как метаболические, так и респираторные функции.

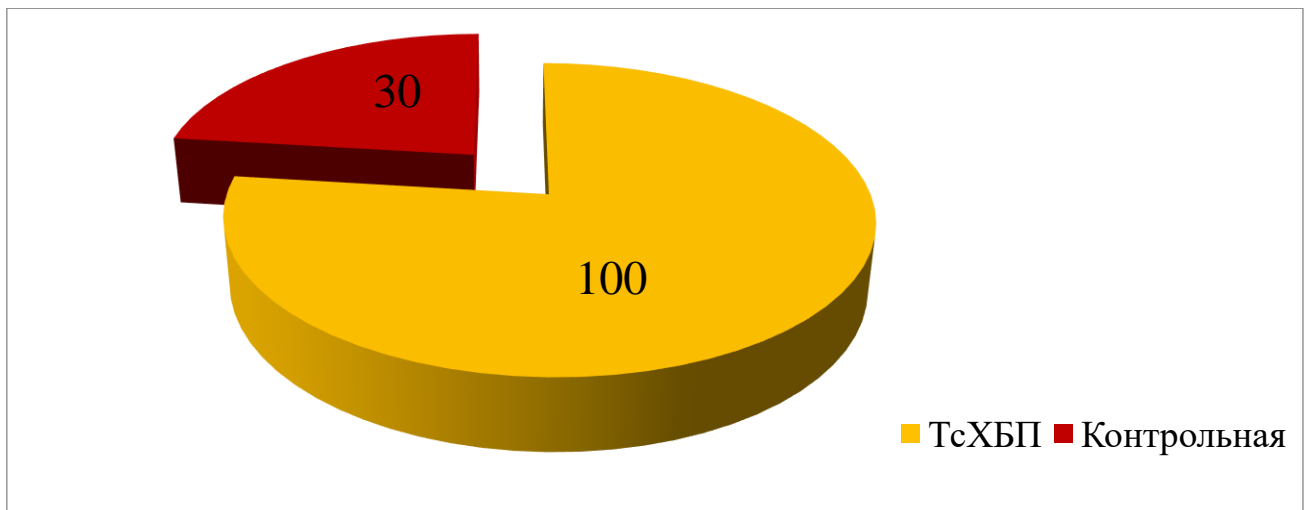
На современном этапе фактически имеются единичные исследования о влиянии разных методов экстракорпоральной гемокоррекции на МФЛ [68, 75, 95, 43, 85], хотя их нарушения являются центральным звеном в нарушениях гомеостаза при критических состояниях. В связи с этим, изучение данной проблемы позволит значительно улучшить качество и продолжительность жизни больных с ХБП, осложнённой ХСН [134].

Проведенный обзор литературы еще раз показал, что категория больных ТсХБП, осложненной ХСН, является особой, так как при проведении патогенетической, базисной и симптоматической терапии существуют взаимно исключаящие или отягощающие механизмы при использовании медикаментозных препаратов, частое их нефротоксическое воздействие, фармакокинетики и фармакодинамики, проблема подбора терапевтической дозы, экскреции, что связано как с почечной, так и сердечной дисфункцией.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЕ

### 2.1. Клиническая характеристика больных

В рамках диссертационной работы обследовано 100 больных ТсХБП, осложненной хронической сердечной-сосудистой недостаточностью (60- 60,0% мужчин и 40 - 40,0% женщин), получавших лечение в ГУ « Городской научный центр реанимации и детоксикации» и кардиологии ЦГБ г. Вахдата в 2014 - 2018 гг. В исследование также были привлечены сотрудники кафедры эфферентной медицины и интенсивной терапии Государственного образовательного учреждения «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан». Контрольную группу составили 30 практически здоровых мужчин и женщин (рисунок 2.1).



**Рисунок 2.1. - Общее количество обследованных**

Исследования больных с ТсХБП, осложненной ХСН, проведены по информированному согласию пациента или его законного представителя, а также с разрешения этического комитета МЗиСЗН РТ.

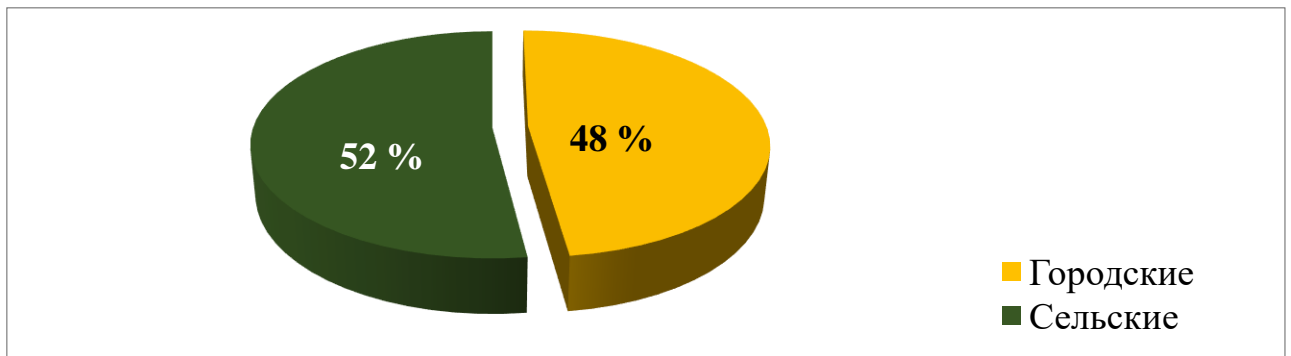
Больные были распределены по полу и возрасту, месту жительства (таблица 2.1). Среди обследованных преобладали пациенты-мужчины среднего и пожилого возраста - 38 - 67 лет (64,5%), а женщины - в возрасте 48-67 лет (35,5%). Отмечено увеличение частоты заболеваемости в соответствии с возрастом с наибольшим ее выявлением в возрастном диапазоне 38-77 лет.

**Таблица 2.1. - Распределение больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложнённой хронической сердечной недостаточностью, по возрасту, полу**

Возраст больного (в годах)	Пол		Всего
	Мужчин	Женщин	
18 - 27	2 (3,3%)	3 (7,5%)	5 (5,0%)
28 - 37	4 (6,7%)	5 (12,5%)	9 (9%)
38 - 47	13 (21,7%)	6 (15,0%)	19 (19%)
48 - 57	22 (36,7)	14 (35,0%)	36 (36%)
58 - 67	16 (26,7%)	9 (22,5%)	25 (25%)
68 - 77	3 (5,0%)	3 (7,5%)	6 (6%)
<b>Всего n=100</b>	60	40	100

**Примечание:** процент к общему количеству больных

Исследования показали, что среди больных с ТсХБП, осложненной ХСН, жители сельской местности составили - 52,0%, городской - 48,0%, т.е. особой статистически значимой разницы по распространению заболевания, по месту жительства не обнаружено (рисунок 2.2).



**Рисунок 2.2. - Распределение больных в зависимости от места жительства**

Для установления диагноза и определения стадии ХБП нами использовалась классификация, рекомендованная NKF-K/DOQI (2003). Согласно этой классификации выделяют следующие стадии ХБП:

I стадия - тубулярная (СКФ, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ≥ 90);

II стадия - компенсированная (СКФ 89-60 мл/мин);

III стадия - субкомпенсированная (СКФ 59 - 30 мл/мин);

IV стадия - декомпенсированная (СКФ 29-15 мл/мин);

V стадия - терминальная (СКФ менее 15 мл/мин).

Также на первом предварительном этапе параллельно до проведения инструментальных ЭхоКГ исследований для оценки тяжести ХСН и ее функционального класса (ФК) была использована классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA 2008), которая основана на степени тяжести симптомов и физической активности: I ФК - нет ограничений в физической активности, привычная физическая нагрузка не вызывает выраженной слабости, утомления, одышки или сердцебиения; II ФК - легкая, умеренное ограничение физической активности, в покое патологические симптомы отсутствуют, привычная физическая нагрузка вызывает утомляемость, слабость, одышку и сердцебиение; III ФК - средняя, значительное ограничение физической активности, только в состоянии покоя больной ощущает комфорт, физическая активность незначительной интенсивности, по сравнению с привычными нагрузками, сопровождается слабостью, одышкой, сердцебиением; IV ФК - тяжелая ХСН, т.е. без проявления дискомфорта невозможно выполнять физические нагрузки любой интенсивности, в состоянии покоя очевидны симптомы сердечной недостаточности.

В дальнейшем критерии NYHA (2008) мы использовали для скрининга оценки эффективности проведённой комплексной интенсивной терапии.

Для рандомизации групп больных с ТсХБП и более объективного определения ХСН в последующем применялись Европейские рекомендации (2012, 2016), в основу которых заложены параметры ФВ ЛЖ: низкая ФВ (менее 40%), критериями которой являются: типичные симптомы, признаки ХСН, сниженная ФВ; промежуточная ФВ (от 40% до 49%); сохраненная ФВ (50% и более) по четырем критериям: типичные симптомы, признаки ХСН, несколько сниженная ФВ ЛЖ или отсутствие признаков расширения полости ЛЖ, структурные изменения сердца (гипертрофия левого желудочка и расширение левого предсердия) и/или дисфункция диастолическая [14].

Также в нашем исследовании мы параллельно изучали ХСН по Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко (1985), характеризующуюся 3 стадиями: I -



начальная стадия заболевания (поражения) сердца, при которой гемодинамика не нарушена. Скрытая сердечная недостаточность. Бессимптомная дисфункция левого желудочка; ПА - клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца, при которой выявляются умеренные нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов; ПБ - тяжёлая стадия заболевания (поражения) сердца, при которой имеются выраженные гемодинамические изменения в обоих кругах кровообращения. Деадаптивное ремоделирование сердца и сосудов, III - конечная стадия поражения сердца, при которой отмечаются выраженные изменения гемодинамики и тяжёлые (необратимые) структурные изменения органов-мишеней (сердца, лёгких, сосудов, головного мозга, почек). Финальная стадия ремоделирования органов.

Сравнительная количественная оценка по общепринятым классификациям и рекомендациям представлена в таблице 2.2.

**Таблица 2.2. - Распределение больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложнённой хронической сердечной недостаточностью, по общепринятым классификациям**

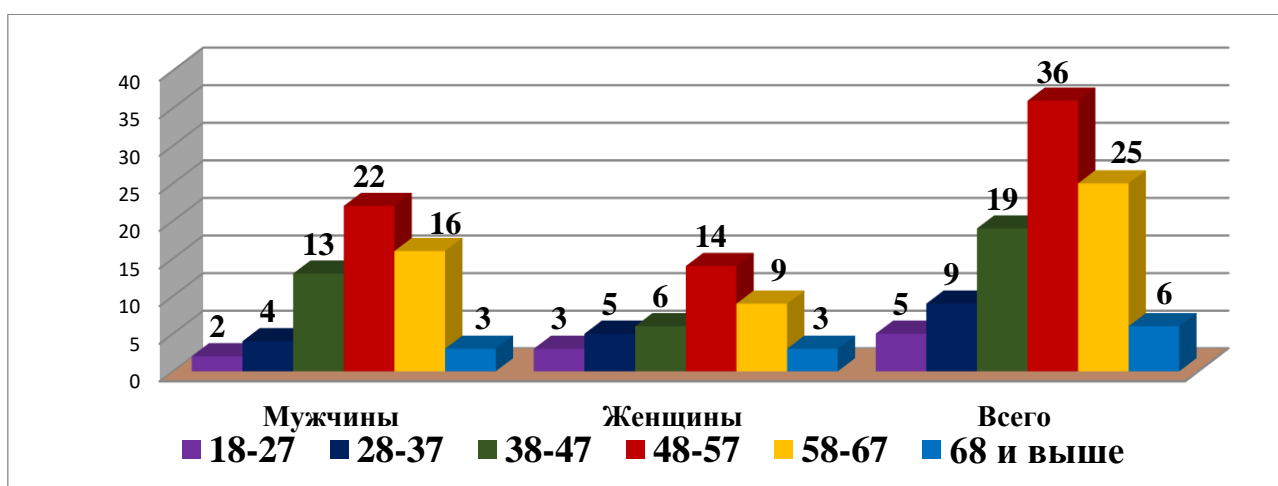
Возраст больного		Пол		Всего
		Мужчин	Женщин	
<b>Классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA, 2008)</b>				
I класс		10 (16,7%)	9 (22,5%)	19 (19,0%)
II класс		33 (55,0%)	21 (52,5%)	54 (54,0%)
III класс		14 (23,3%)	8 (20,0%)	22 (22,0%)
IV класс		3(5,0%)	2(5,0%)	5(5,0%)
<b>Классификация СН по Н.Д.Стражеско и В.Х.Василенко</b>				
I ст.		10 (16,7%)	9 (22,5%)	19 (19,0%)
II ст.	A	33 (55,0%)	21 (52,5%)	54 (54,0%)
	B	14 (23,3%)	8 (20,0%)	22 (22,0%)
III ст.		3 (5,0%)	2(5,0%)	5(5,0%)
<b>Европейские рекомендации (2012) по СН</b>				
ФВ (50% и более)		12 (20,0%)	7 (17,5%)	19 (19%)
ФВ (40% - 49%)		32 (53,3%)	22 (55,0%)	54 (54%)
ФВ (менее 40%)		16 (26,7%)	11 (27,5%)	27 (27%)
<b>Всего n=100</b>		<b>60 (60,0%)</b>	<b>40 (40,0%)</b>	<b>100%</b>

**Примечание:** процентное соотношение рассчитано по отношению к общему числу обследованных в соответствующей группе.

Анализ показал, что по предварительно поставленному диагнозу по NYHA 2008 у больных ТсХБП выявляется: I ФК - у 19 (19,0%), II ФК - у 54 (54,0%), III класс - у 22 (22,0%), IV ФК класс - у 5 (5,0%) соответственно. В то же время при использовании критериев классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко выявляется: I ст. - у 19 (19,0%), II А - у 54 (54,0%), IIБ ст. - у 22 (22,0%), III ст. - у 5 (5,0%). По критериям Европейской рекомендации (2012): ФВ (50% и более) - у 19 (19,0%), ФВ (40% - 49%) - у 54 (54,0%), ФВ (менее 40%) - у 27 (27%) (табл. 2.2).

При формировании групп для рандомизации были выбраны больные с ТсХБП, осложненной ХСН, получающих консервативную терапию по Европейским рекомендациям (2012-2016) по сердечной недостаточности.

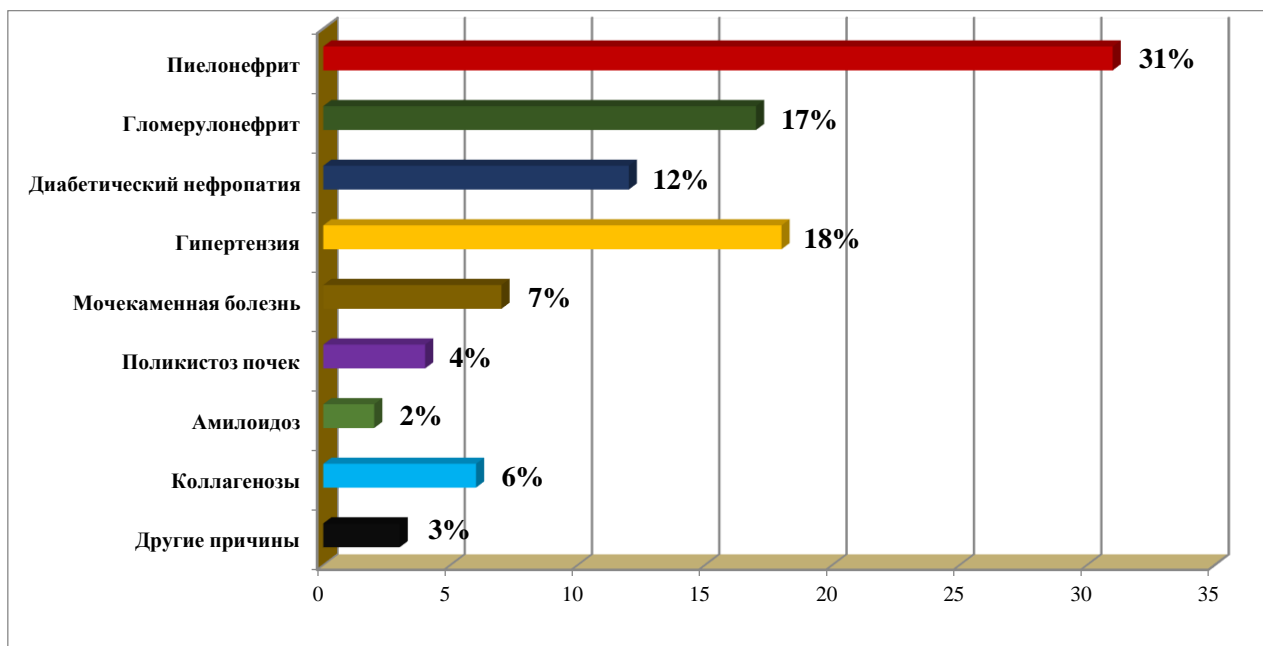
Таким образом, из 100 больных с ТсХБП, осложненной сердечно-сосудистой недостаточностью, были сформированы 3 основные группы: 1 группа - 19 (19%) больных, 2 группа - 54 (54%) больных и 3 группа - 27 (27%) больных, которые сравнивались с контрольной группой из 30 практически здоровых добровольцев (рисунок 2.3).



**Рисунок 2.3. - Распределение больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложнённой хронической сердечной недостаточности, по группам**

Изучение причин, приведших к развитию ТсХБП, у наблюдаемых нами больных выявило превалирование гломерулонефрита (31,0%), затем пиелонефрит (17,0%), диабетическая нефропатия - 12,0%, артериальная

гипертензия - 18,0, мочекаменная болезнь - 7,0%, коллагенозы - 6,0%, поликистоз почек - 4,0%, амилоидоз - 2,0% и другие причины - 3,0% (рисунок 2.4).



**Рисунок 2.4. - Причины, приводящие к возникновению ХБП**

Больные ТсХПБ, осложненной ХСН, составляют особую категорию пациентов, так как тяжесть состояния и клинические симптомы характеризуются коморбидностью патологий. Так, для ХБП терминальной стадии характерны проявления уремической интоксикации, гемической анемии Брайта и гипоксии смешанного генеза, глубокий дисбаланс параметров гомеостаза и КОС. В то же время у этой категории больных в зависимости от гемодинамических нарушений и структурно-функциональных нарушений сердца проявляются симптомы и признаки ХСН, которые имеют типичные и специфичные признаки, используемые нами в дифференциальной диагностике и представленные в таблице 2.3.

Необходимо отметить, что у исследуемых нами больных с ТсХПБ, осложненной ХСН, практически совпадают все симптомы и признаки, наиболее выраженные при СКФ почек менее 15-5 мл/мин и ФВ ЛЖ сердца менее 40%.

Выраженные изменения гемодинамики и гомеостаза у больных с ТсХБП, осложнённой ХСН, в большинстве случаев приводят к энцефалопатии смешанного генеза (уремической, гемической, гипоксической) с проявлениями

психических нарушений, которые составляли более 75,0%. Из этого числа состояние центральной нервной системы и уровень сознания оценивались как: беспокойство, возбуждение или сомноленция - 59,0%, умеренное - 20,0% и глубокое - 13,0% оглушение, в 5,0% случаев - сопор, в 3 случаях отмечалась кома 1 или 2 степени.

**Таблица 2.3. - Симптомы и признаки, использованные для дифференциальной диагностики хронической сердечной недостаточности у больных с терминальной стадией хронической болезни почек**

<b>Симптом</b>	<b>Признаки</b>
<b>Типичные</b>	<b>Специфичные</b>
Одышка, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам, слабость, утомляемость, увеличение времени восстановления после физических нагрузок, отеки голеней	Повышение давления в яремных венах, гепатоюгулярный рефлюкс (набухание яремных вен при надавливании в правом подреберье), третий тон (ритм галопа), более латеральное расположение верхушечного толчка, сердечные шумы
<b>Менее типичные</b>	<b>Менее специфичные</b>
Ночной кашель, хрипы, увеличение массы тела (>2 кг/неделю), потеря массы тела (при прогрессирующей СН), чувство вздутия живота, снижение аппетита, состояние замешательства (особенно у пожилых), депрессия, синкопе, учащенное сердцебиение	Периферические отеки (голени, крестцовой области, области мошонки), крепитация в легких, уменьшение оксигенации и притупление перкуторного звука в нижних отделах легких (выпот в плевральных полостях), тахикардия, нерегулярный (неравномерный) пульс, тахипноэ (ЧДД >16 в мин), гепатомегалия, асцит, атрофия тканей (кахексия)

**Примечание:** Европейские рекомендации кардиологов (2012, 2016)

Анализ признаков сердечной патологии у больных ТсХБП показал, что на фоне основной патологии, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, системные заболевания и др., приведшие к почечной дисфункции, развиваются и сердечные осложнения в виде ишемической болезни сердца - 29,0%, ГЛЖ и его ремоделирования - 76,0%, перикардита - 27,0%, различных аритмии и блокад на фоне нарушения процессов реполяризации миокарда.

Необходимо отметить, что более чем у 65,0% больных имелись признаки 2-3 изменений, нарушений сердца и фактически разной степени выраженности ХСН. Наличие сердечных нарушений являлось основой развития ХСН у больных с ТсХБП, что значительно усугубляло тяжесть течения и прогноза.

**Таблица 2.4. - Сердечные осложнения при терминальной стадией хронической болезни почек (n=100), выявленные при поступлении**

<b>Признак</b>	<b>Абс. Число</b>	<b>%</b>
<b>Ишемическая болезнь сердца</b>	29	29,0%
<b>Ремоделирование и гипертрофия левого желудочка</b>	76	76,0%
<b>Миокардиты</b>	8	8,0%
<b>Перикардиты</b>	27	27,0%
<b>Кардиомиопатии</b>	35	35,0%
<b>Желудочковые аритмии</b>	25	25,0%
<b>Блокады ножек пучка Гисса (неполная и полная)</b>	38	38,0%
<b>Пароксизмы мерцательной аритмии</b>	12	12,0%
<b>Нарушение реполяризации миокарда</b>	100	100,0%
<b>Транзиторные синоаурикулярные и атрио-вентрикулярные блокады</b>	22	22,0%
<b>Снижение фракции выброса</b>	81	81,0%

Таким образом, проведенный анализ больных с ТсХБП, осложненной ХСН, проявляется патогномоничностью и многообразием клинических симптомов, характерных для коморбидности этих тяжелых патологий, что требует особого диагностического и лечебного подхода.

## 2.2. Методы исследования

Всем больным с момента поступления в клинику проводилось общеклиническое обследование, которое включало сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания с акцентом на стадийность ХБП, осложнений, развившихся в период заболевания, и особенно, на симптомы ХСН, а также полученное раннее лечение и др. Осуществлен особый дифференцированный подход по лабораторно-инструментальным исследованиям.

При сборе жалоб и анамнеза уточняли информацию о возможном наличии предрасполагающих причин, приведших к развитию ХБП и ХСН; в частности, заболеваний, приводящих к дисфункции почек и миокарда; эффективности предшествующей терапии почечной и сердечной дисфункции; образа жизни пациента, соблюдении диетических рекомендаций и, в том числе злоупотребление алкоголем др.; факторах психосоциального значения, способных повлиять на качество и адекватность лечения и др.

Проводилось физикальное обследование респондентов в виде осмотра больных, пальпации, аускультации и т.д. для выявления специфических признаков, характерных для ХБП и ХСН.

Нами использовались следующие критерии: симптомы (жалобы), клинические и объективные признаки дисфункции сердца, представленные в таблице 2.5.

**Таблица 2.5. - Критерии для определения диагноза хронической сердечной недостаточностью**

Симптом (жалоб)	Признак	
	Клинический	Объективный (дисфункции сердца)
Одышка, кашель, быстрая утомляемость, сердцебиение, ортопноэ	Периферические отеки, застой в легких, тахикардия (>90-100 уд/мин), яремные вены набухшие, гепато/кардиомегалия, нарушения ритма	Электрокардиограмма, ЭхоКГ-систолическая / диастолическая дисфункция, рентгенологические, легочная гипертензия

С целью определения функционального состояния и стадии ХБП у больных проводились исследования качественных и количественных анализов мочи - клинический и биохимический, оценка пробы по Зимницкому и Ребергу.

При расчете СКФ мы придерживались Европейских рекомендаций по оптимальной практике гемодиализа (по клиренсам мочевины и креатинина), которые определяли в суточной моче и формализовывали к поверхности тела, равной 1,73 м<sup>2</sup>.

$$\text{СКФ} = \frac{U_{\text{vol.}}}{2t} \times \frac{U_{\text{urea}}}{S_{\text{urea}}} + \frac{U_{\text{creat.}}}{S_{\text{creat.}}} \times \frac{1,73}{SA}$$

ГДЕ: SA – площадь поверхности в м<sup>2</sup>, t – время сбора мочи в минутах; U<sub>vol.</sub> – объем собранной мочи в мл; U<sub>urea</sub>, U<sub>creat.</sub> – концентрация мочевины и креатинина в моче; S<sub>urea</sub>, S<sub>creat.</sub> – концентрация мочевины и креатинина в сыворотке.

По Geban и George (1970) рассчитывали SA (м<sup>2</sup>):

$$SA = 0,0235 \times Wt^{0,51456} \times Ht^{0,42246}$$

где: Wt – масса тела в кг, Ht – рост в см

При поступлении в клинику для выявления V терминальной стадии ХБП мы придерживались рекомендаций NKF-K/DOQI (2003), при которой СКФ была менее 15 мл/мин.

Также в обязательном порядке производились такие функциональные и дополнительные методы исследования как ультразвуковые исследования органов брюшной полости, малого таза и рентгенография легких. ЭхоКГ проводилась по стандартной методике, на аппарате «Аллока-650-SSD» с доплеровским блоком пульсирующей волны (частотный фильтр Гц, конвексный датчик 3,5 МГц) в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца.

Систолическую функцию ЛЖ определяли доплерографической методикой по ФВ ЛЖ и ударному объему (УО):

УО (мл) = конечный диастолический объём (КДО) - конечный систолический объём (КСО).

Диастолическую функцию ЛЖ определяли по скорости раннего диастолического наполнения (Е пик см/с), позднего диастолического

наполнения (А пик см/с), соотношению скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А), времени изоволюмического расслабления IVRT (мс).

Для морфологического исследования ЛЖ определяли конечный диастолический диаметр (КДД), КДО, индекс конечно-диастолического диаметра (ИКДД). Расчет индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ по формуле (R. Devereux и соавт.):

$\text{ИММЛЖ (г/м}^2\text{)} = \text{Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ)} / \text{S тела};$

$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 \times (\text{толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП)} + \text{КДР} + \text{толщина задней стенки (ТЗС)} \times 3) + 0,6;$

Индекс относительной толщины стенок (ИОТС) ЛЖ или 2 Н/Д:

$\text{ИОТС ЛЖ} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗС ЛЖ}) / \text{КДР ЛЖ}$

*где: -ТМЖП-толщина межжелудочковой перегородки.*

*-ТЗС ЛЖ-толщина задней стенки ЛЖ.*

Для оценки геометрии ЛЖ применялась классификация J. Gottdiener по расчётам ИКДД и 2 Н/Д. ГЛЖ диагностировалась при ИММ ЛЖ более 125 г/м<sup>2</sup> - для мужчин и более 110 г/м<sup>2</sup> - для женщин. Для верификации типов ГЛЖ учитывали ниже следующие показатели: ИКДД ≤ 3,1 см/м<sup>2</sup> и 2Н/Д ≥ 0,45 - концентрический; ИКДД ≤ 3,1 см/м<sup>2</sup> и 2Н/Д < 0,45 - эксцентрический; ИКДД > 3,1 см/м<sup>2</sup> и 2Н/Д < 0,45 - эксцентрический дилатационный; ИКДД > 3,1 см/м<sup>2</sup> и 2Н/Д ≥ 0,45 - смешанный концентрический дилатационный.

При выявлении ДД ЛЖ выделяли 3 типа и 4 степени тяжести: I тип гипертрофический (легкая степень тяжести) - уменьшение соотношения Е/А и/или удлинение DT и/или увеличение IVRT ниже возрастной нормы; II тип псевдонормальный (средняя степень) - увеличение отношения Е/А > 2 и/или укорочение DT < 130 мс при Е/А > 1 и/или укорочение IVRT и III тип - рестриктивный (тяжелая степень), обратимый и необратимый.

Оценка кровотока в легочной артерии проводилась в соответствии с методикой А. Dabestani, временные и скоростные показатели (V max - максимальная систолическая скорость кровотока); AT (мс) - время достижения



максимальной скорости кровотока; ET (мс) - время правожелудочкового изгнания; AT/ET - отношение времени достижения максимальной скорости кровотока к времени правожелудочкового изгнания.

Среднее давление (СрД) в легочной артерии (ЛА) рассчитывали по формуле А. Kitabatake и соавт.:

$$\text{СрД ЛА} = \lg(\text{СрД ЛА}) = - 2,8 \times \text{AT/ET} + 2,4.$$

Также определялось СрД ЛА=20+1,1 АР (АР - систолический градиент давления в мм.рт.ст.), как сумма давления в правом предсердии и систолического транстрикуспидального градиента давления.

По модифицированной методике дисков по Simpson определялись объемные показатели ПЖ в систолу и диастолу, а также ФВ ПЖ.

Общие показатели гемодинамики рассчитывались общепринятыми методиками, для определения типа кровообращения (нормо-, эу-, гипер-, гипокинетический) и коррекции нарушения кровообращения, артериальной гипертензии, числа сердечных сокращений (ЧСС) в мин - по R-R интервалу. Определяли систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД).

$$\text{СрАД} = (\text{САД и ДАД})/3 + \text{ДАД}, \text{ в мм рт.ст.}$$

Сердечный выброс (СВ), л/мин:

$$\text{СВ} = \text{ЧСС} \times \text{УО};$$

Сердечный индекс (СИ), л/мин/м<sup>2</sup>:

$$\text{СИ} = \text{СВ (л/мин)} / \text{S(м}^2\text{)};$$

Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), дин/с·см<sup>5</sup>:

$$\text{ОПСС} = \text{САД} \times 80/\text{СВ л/мин.}$$

Исходя из цели и задач нашей работы, по венозно-артериальной (В-А) разнице изучено функциональное состояние метаболических функций легких у больных ТсХБП, осложненной ХСН: детоксикационная функция легких (ДФЛ), гипокоагулирующая функция легких (ГФЛ), буферная активность легких (БАЛ), регулирующий водно-электролитный обмен, реология, белки крови и др.

Проводился анализ показателей гомеостаза притекающей к легким смешанной венозной крови (СВК) и оттекающей от них артериальной крови. Забор крови производился одновременно из заранее установленных катетеров в правом желудочке сердца и лучевой артерии.

ДФЛ изучалась по В-А разнице: мочевины - уреазным методом, креатинина - методом Яффе, молекул средних масс (МСМ) по спектрофотометрии Габриэляна, время выживания парамеций (ВВП) - по биологическому тесту L-100%, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) - методом твердофазным иммуноферментным - ELISA.

Изучение ГФЛ проводилось по артерио-венозной (А-В) разнице: время свертывания крови (ВСК) - по Ли-Уайту, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) - по АРТТ-ЕА - Реагент, агрегация тромбоцитов по методу агрескрина, концентрация фибриногена по гравиметрическому методу Рутберга с модификацией расчета по Котовщицкой и Федоровой, активность антитромбина III (АТ III) по Morbet et Wenterstei, фибринолитическая активность цельной крови (ФАЦК) по объему третьей фракции, гематокрит по Кузнику и Котовщикову, содержание Д-димера по иммунотурбидиметрическому методу, международное нормализованное отношение (МНО) по Квику, гемоглобин - методом фотометрии, гематокрит по Шкляру, вязкость крови (ВК) - на аппарате Вискозиметр ВК-4.

БАЛ - КОС, содержание калия, натрия и кальция в плазме - общепринятым методом ионометрии.

Необходимо отметить, что забор крови для исследования МФЛ брался при поступлении больного с ТсХБП, осложненной ХСН в клинику, до, в процессе лечения и после него. При неблагоприятном исходе заболевания учитывались данные обследования, полученные непосредственно перед смертью.

### **2.3. Методы статистической обработки материала**

Результаты, полученные в ходе исследования обработаны при помощи персонального компьютера с использованием прикладного пакета «Statistica

6.0» (StatSoftInc., USA). Для абсолютных величин вычисляли среднее значение и ошибку среднего ( $M \pm m$ ), значения разностной, вариационной статистикой по Стьюденту. По H-критерию Крускала - Уоллиса, U-критериям Манна-Уитни проводились парные сравнения абсолютных величин (для сравнения независимых выборок), по T-критериям Вилкоксона - сравнения зависимых выборок. При вероятности возможной ошибки (P), определяемой по таблице  $< 0,05$ , различия считались достоверными.

### **ГЛАВА 3. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА И ЦЕНТРАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПРИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Кровообращение организма - это гидродинамическая система, являющаяся транспортным связующим звеном между органами и тканями, состоящая из трех основных составных взаимосвязанных и взаимозависимых частей - крови, сосудов и сердца. Она имеет два основных русла: макроциркуляторное (сердце как насос, артерии (сосуды-буферы), вены (сосуды-ёмкости)), а также микроциркуляторное ((сосуды распределения) артериолы и вены, капилляры (сосуды-обмена), артериовенозные анастомозы (сосуды-шунты)).

Функционально и структурно система кровообращения состоит из системной циркуляции (большой круг), а также из нескольких подсистем, входящих в нее (органный кровоток), и лёгочной циркуляции (малый круг).

Основную роль в системной циркуляции играет сосудистый тонус, регулируемый центральными и периферическими механизмами, участием автономной нервной системы, гуморальными механизмами и эндокринной системой, а также ауторегуляцией на местном уровне. Основными показателями гемодинамики являются: ОЦК, находящийся в кровеносной системе, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) и СВ, характеризующее ёмкость сосудистого русла, а также насосную функцию сердца. Непосредственными факторами, определяющими величину СВ, являются преднагрузка (диастолическое наполнение сердца, КДО), систолическая функция миокарда, ЧСС и постнагрузка (работа, затрачиваемая на преодоление артериального давления и давления в легочной артерии).

Лёгочный, малый круг кровообращения обладает возможностями низкого давления, сопротивления и ёмкости, что способствует устойчивости переносить резкие изменения СВ без выраженного перепада давления в системе. Сосудистый тонус ауторегулируется также через центральные и

местные механизмы.

Клиническая практика показала, что острые или хронические расстройства, возникающие у больных с ТсХБП, осложненной ХСН, приводят к нарушению одного или сразу нескольких основных механизмов, регулирующих общую или регионарную гемодинамику, тем самым вызывая жизнеугрожающие состояния. Это выражается в нарушении и дисбалансе систем макро- и микроциркуляции, гипоперфузии и перераспределении органного кровотока, нарушении кислородо-транспортной функции и обеспечении доставки и/или потребления кислорода с последующим развитием гипоксии и глубоких нарушений параметров гомеостаза.

В связи с этим имеется острая необходимость объективной оценки степени выраженности не только почечной, но и дисфункции сердечно-сосудистой системы, что позволит проводить целенаправленную интенсивную терапию с целью нормализации общего, лёгочного, почечного и коронарного кровотока, ОЦК, СВ (пред- и постнагрузки, ЧСС, сократимости миокарда), а также кислородно-транспортной функции крови и устранения гипоксии тканей.

### **3.1. Функциональное состояние гемодинамики большого круга кровообращения у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сардечной недостаточностью**

Клиническое течение ТсХБП, осложненной ХСН, непосредственно зависит от состояния центральной, легочной и почечной гемодинамик, которые могут протекать по разным типам (гипер-, гипо- и эукинетический), что зависит от основной и сопутствующей патологии, а также от наличия различных осложнений. Этот процесс обусловлен эффектом воздействия биологически активных веществ (цитокинов, простаглицлина, эндотоксинов и др.), приводящих к патологии макро- и микроциркуляции, периферическому шунтированию, нарушению тонуса и проницаемости сосудов, интерстициальному отеку и метаболическим нарушениям. Эндотелиальную дисфункцию, наличие артериальной гипертензии при ТсХБП вызывают не

только нарушения общей гемодинамики, но и регионарного кровотока, обуславливая генерализованный артериолоспазм, значительное повышение ОПСС, выраженное снижение СВ, УО. Названные факторы способствуют развитию различных осложнений органного и системного характера, наблюдаемых у пациентов этой категории.

В таблице 3.1 представлены некоторые показатели общей гемодинамики у больных ТсХБП, осложненной ХСН, 1, 2 и 3 групп, а также проведено сравнение с контрольной группой.

Нами изучены некоторые показатели гемодинамики большого круга кровообращения у 100 больных ТсХБП, осложненной ХСН, при поступлении и в динамике лечения.

Результаты анализа у больных 1 группы (табл. 3.1) показали, что по сравнению с контрольной группой ЧСС достоверно повышена на 25,9% ( $p < 0,001$ ), САД - на 21,8% ( $p < 0,001$ ), ДАД - на 30,9% ( $p < 0,001$ ) и, соответственно, СДД - на 32,8% ( $p < 0,001$ ).

Одними из основных показателей общей гемодинамики являются УО, СВ и СИ, которые у больных 1 группы были снижены на 22,7% ( $p < 0,001$ ), на 4,0% и 3,4% соответственно по сравнению с аналогичными данными контрольной группы.

Другим критерием, определяющим тип гемодинамики, является показатель ОПСС, зависящий от среднединамического давления, минутного обращения крови, который будучи звеном компенсаторного механизма поддерживает кровообращение и ОЦК у этих больных. Анализ ОПСС у больных 1 группы показал его достоверное увеличение на 38,5% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с показателями контрольной группы (табл. 3.1).

У 1 группы больных с ТсХБП, осложнённой ХСН, выявляется снижение УО, СИ, СВ, однако функциональная способность гемодинамики поддерживается компенсаторным повышением ОПСС и ЧСС, т.е. отмечается эукинетический тип кровообращения.

**Таблица 3.1. - Некоторые показатели общей гемодинамики у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сардечной недостаточностью**

Показатель	Контроль- ная группа n=30	Больные с ТсХБП, осложненной ХСН n=100			P
		1 группа n=19	2 группа n=54	3 группа n=27	
1	2	3	4	5	6
<b>ЧСС, уд. в мин</b>	68,3±1,2	86,0±1,5 p <sub>1</sub> <0,001	103±4,3 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	118,4±6,5 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05	<0,001
<b>СВ, л/мин</b>	4,9±1,0	4,7±0,7	4,5±0,6	4,0±0,6	>0,05
<b>УО, мл</b>	71,6±1,2	55,3±2,1 p <sub>1</sub> <0,001	44,5±3,2 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01	35,2±3,4 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05	<0,001
<b>СИ, л/мин/см<sup>2</sup></b>	2,9±0,3	2,8±0,2 p <sub>1</sub> >0,05	2,6±0,3 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	2,0±0,2 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,05	<0,05
<b>ОПСС, дин ×с×см<sup>-5</sup></b>	1518,0±66,5	2103,2±88,1 p <sub>1</sub> <0,001	2341,2±86,3 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	1060,9±79,5 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	<0,001
<b>САД, мм рт.ст.</b>	121,1±2,3	147,5±2,8 p <sub>1</sub> <0,001	168,9±3,2 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	80,9±2,1 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	<0,001
<b>ДАД, мм рт.ст.</b>	80,5±1,7	105,4±2,1 p <sub>1</sub> <0,001	118,2±2,7 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01	40,5±1,9 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	<0,001
<b>СДД, мм рт.ст.</b>	93,2±1,5	123,8±2,4 p <sub>1</sub> <0,001	132,0±2,1 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	53,0±1,7 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	<0,001

**Примечание:** p - статистическая значимость различных показателей (по H-критерию Крускала - Уоллиса).

p<sub>1</sub> - значимость различий показателей по сравнению с контрольной группой;

p<sub>2</sub> - значимость различий показателей по сравнению с 1 группой;

p<sub>3</sub> - значимость различий показателей по сравнению со 2 группой (по U-критерию Манна-Уитни).

Результаты исследования параметров общей гемодинамики у больных 2 группы ТсХБП, осложненной ХСН, показали, что, по сравнению с контрольной группой, ЧСС оказалась достоверно повышена на 50,8% ( $p < 0,001$ ); САД - на 39,4% ( $p < 0,001$ ); ДАД - на 46,8% ( $p < 0,001$ ) и СДД - на 41,6% ( $p < 0,001$ ), что значительно выше чем у больных 1 группы (табл. 3.1).

У этой категории больных выявляется значительное, статистически достоверное снижение показателей УО, СВ и СИ по сравнению с аналогичными данными контрольной группы: соответственно на 37,7%, 8,1% и 10,3% ( $p < 0,001$ ). При этом они также достоверно были меньше, чем у больных 1 группы.

Анализ ОПСС выявил достоверное его повышение (на 54,2% -  $p < 0,001$ ) по сравнению с показателями кантрольной группы, а также обследованных 1 группы больных (табл. 3.1).

У 2 группы больных ТсХБП, осложнённой ХСН, на фоне выраженного повышения САД, ДАД, СДД отмечается значительное снижение УО, СИ, СВ, на фоне компенсаторного повышения ОПСС и ЧСС, т.е. у этой группы пациентов также отмечается эукинетический тип кровообращения. Однако необходимо отметить, что на этом фоне возникает пред- и постнагрузка как левого, так и правого желудочков с повышением показателя их фактической работы.

Анализ результатов параметров общей гемодинамики у больных 3 группы ТсХБП, осложненной ХСН, показал, что по сравнению с контрольной группой ЧСС оказалась достоверно повышена на 73,3% ( $p < 0,001$ ); САД, ДАД и СДД достоверно снижены на 33,1% ( $p < 0,001$ ), на 49,6% ( $p < 0,001$ ) и на 43,1% ( $p < 0,001$ ) соответственно, что было значительно ниже, чем у больных как 1-ой, так и 2-ой группы (табл. 3.1).

У этой категории больных наблюдается достоверное снижение показателей УО, СВ и СИ по сравнению с этими же данными контрольной группы на 50,8% ( $p < 0,001$ ), на 18,3% и на 31,0% соответственно. При этом они



также оказались достоверно значительно меньше, чем у больных 1-ой, 2-ой групп.

В связи с выраженным снижением СДД и СВ у больных 3 группы отмечается значительное снижение ОПСС на 30,1% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с показателями контрольной группы, а также его снижение к показателям у больных 1, 2 групп (табл. 3.1).

У 3 группы больных ТсХБП на фоне значительного снижения САД, ДАД, СДД, ОПСС отмечается выраженное снижение УО, СИ, СВ, которое компенсируется повышением ЧСС и чрезмерной работой левого и правого желудочков на фоне их пред- и постнагрузки. Все это у части больных привело к выраженной ХСН и крайне тяжелому состоянию этой категории пациентов.

Таким образом, во всех группах больных ТсХБП, осложненной ХСН, выявляются нарушения параметров общего кровообращения прогрессирующие от 1 к 3 стадии, от субкомпенсированной до декомпенсированной стадий. Выявленные нарушения кровообращения при поступлении больных явились основой для целенаправленного лечения на последующих этапах.

### **3.2. Ремоделирование, структурно-геометрические показатели, систолическая и диастолическая дисфункции левого и правого желудочков сердца у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сардечной недостаточностью**

Исследования больных ТсХБП, осложненной ХСН, показало, что у них присутствует многие факторы, вызывающие функциональные и структурные изменения как левого, так и правого желудочков сердца, связанные с артериальной гипертонией, часто злокачественного течения, изменением ОЦК, анемией разной степени выраженности, легочной гипертензией, уремической интоксикацией и гипоксией смешанного генеза, приводящих к морфологическим изменениям кардиомиоцитов, склерозированию сосудов и др. нарушениям. Сроки заболевания ХБП, развивающиеся органические

осложнения, нарушения общих параметров гемодинамики, макро- и микроциркуляции, непосредственно гомеостаза и кислородо-транспортной функции крови а также срабатывание компенсаторных механизмов приводят к возникновению систолической и диастолической дисфункции левого и правого желудочков сердца, что отражается на клиническом течении и тяжести заболевания.

Анализ некоторых показателей систолической функции (КДО, КСО, КДР, КСР, ФВ, УО, и др.) у больных ТсХБП показал (табл. 3.2.) достоверное прогрессирующее снижение ФВ ЛЖ по сравнению с контрольной группой: в 1 группе тенденция уменьшения на 8,9%, во 2 группе - на 21,1% ( $p < 0,001$ ) и в 3 группе - на 36,1% ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 3.2. - ЭхоКГ показатели систолической функции левого желудочка у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью**

Показатель	Больные с ТсХБП, осложненной ХСН n=100				
	Контрольная группа n= 30	1 группа n=19	2 группа n= 54	3 группа n=27	P
<b>Систолическая функция ЛЖ</b>					
<b>КДО, мл</b>	98,5±2,6	128,5±3,2 $p_1 < 0,001$	150,1±2,9 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	165,3±3,3 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	<0,001
<b>КСО, мл</b>	47,5±1,7	48,2±1,4 $p_1 < 0,001$	63,4±1,3 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	120,5±2,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	<0,001
<b>ФВ, %</b>	55,9±2,3	50,9±2,2 $p_1 > 0,05$	44,1±2,0 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	35,7±1,8 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$	<0,001

**Примечание:** p - статистическая значимость различных показателей (по Н-критерию Крускала - Уоллиса).

$p_1$  - значимость различий показателей по сравнению с контрольной группой;

$p_2$  - значимость различий показателей по сравнению с 1 группой;

$p_3$  - значимость различий показателей по сравнению со 2 группой (по U-критерию Манна-Уитни).

Исследование и анализ показателей КДО и КСО, влияющих на ФВ ЛЖ, выявили статистически достоверное увеличение этих объемов в 1, 2 и 3

группах: конечно-диастолического объема - на 30,4% ( $p < 0,001$ ), 52,3% ( $p < 0,001$ ) и 67,8% ( $p < 0,001$ ); конечно-систолического объема - на 1,4 %, 33,4% ( $p < 0,001$ ) и 153,6% ( $p < 0,001$ ) соответственно по группам. Снижение систолической функции ЛЖ непосредственно связано с прогрессирующими нарушениями общей и регионарной гемодинамики и вышеуказанными факторами, присутствующими у этой категории больных.

Исследования также показали зависимость систолической функции ЛЖ от факторов, вызывающих преднагрузки (объемные нагрузки, анемию и др.) и постнагрузки (активацию ренин-ангиотензиновой ситемы, резистентность сосудов и др.), а также степени легочной гипертензии и стадий нарушения метаболических функций легких.

Как показали исследования, прогрессирование систолической дисфункции у этих больных является предиктором ГЛЖ, что обуславливает обеднение капиллярного снабжения и развитие выраженного фиброза миокарда, снижение ФВ и УО, нарастание диастолической дисфункции ЛЖ и его дилатацию, что, в конечном итоге, приводит к кардиомиопатии и ХСН.

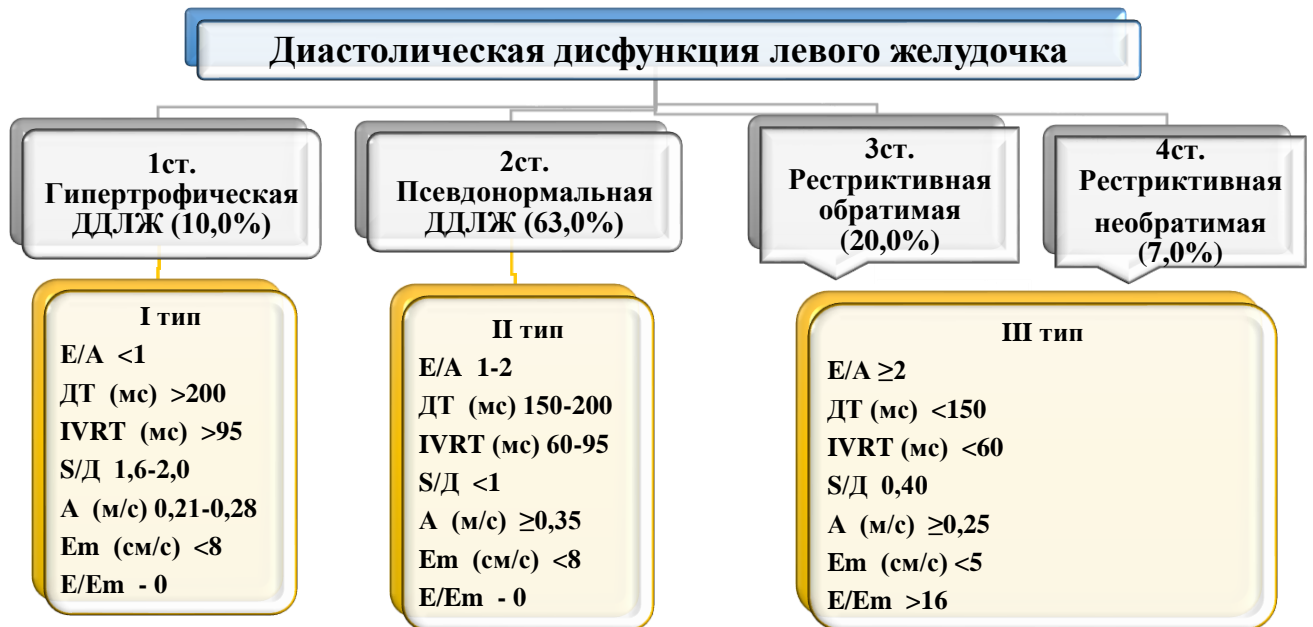
У обследованных нами больных с ТсХБП прогрессирование систолической дисфункции, снижение ФВ и УО ЛЖ коррелировали с выраженностью его гипертрофии, т.е. с фактическим ремоделированием, варианты которого приведены на рисунке 3.1.



**Рисунок 3.1. - Варианты ремоделирования левого желудочка у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сардечной недостаточностью**

Среди обследованных 100 (100%) больных практически у всех при поступлении в клинику выявлялись структурно-функциональные нарушения - ремоделирования: у 32,0% концентрическая ГЛЖ; у 37,0% эксцентрическая ГЛЖ; у 17,0% эксцентрическая дилатационная, у 14,0% смешанная или концентрическая дилатационная. Как показала практика, наиболее тяжелыми формами течения являются её дилатационные варианты, концентрическая и эксцентрическая гипертрофия левого желудочка. Ремоделирование ЛЖ и систолическая дисфункция привели к развитию ее диастолической дисфункции, варианты и критерии которой представлены на рисунке 3.1.

У обследованных нами больных обнаружено 4 степени нарушения ДД ЛЖ: при 1 степени выявлялась легкая дисфункция, при которой отмечается нарушение релаксации с нормальным наполнением левого предсердия, т.е. начальный - I гипертрофический тип ДД ЛЖ, но таких больных с ТсХБП было всего 10,0%; при 2 степени, умеренной дисфункции наблюдалась псевдонормальная картина, характеризующаяся недостаточным расслаблением левого желудочка и снижением ФВ, повышением давления в левом предсердии с последующим увеличением его объема, т.е. - II псевдонормальный тип ДД ЛЖ, составляющий более 63,0%, у них ХСН протекала со средней степенью тяжести и клиническими признаками застоя в легких; при 3 степени определялась тяжелая обратимая дисфункция, или так называемая обратимая рестрикция, при которой развивалось выраженное повышение давления левого предсердия на фоне снижения эластичности и повышения жесткости левого желудочка, т.е. - III рестриктивный тип с обратимой ДД ЛЖ, который выявлен у 20,0% больных с выраженной ХСН, легочной гипертензией и застоем в них; при IV степени выявляется тяжелая необратимая дисфункция или рестрикция, т.е. - III рестриктивный тип с необратимой ДД ЛЖ, при которой возникало резкое ухудшение состояния на фоне ХСН с возможным развитием сердечной астмы и отека легких, таких больных, соответственно, было выявлено 7,0%, которым проводились реанимационные мероприятия (рисунок 3.2.).



**Рисунок 3.2. - Типы диастолической дисфункции левого желудочка у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сардечной недостаточностью**

В последнее время появился интерес к изучению патогенетических механизмов возникновения легочной гипертензии при разных стадиях ХБП, как одного из ведущих факторов в развитии сердечно-сосудистых осложнений.

По данным проведенных исследований, при ТсХБП только среди диализных больных легочная гипертензия выявляется до 60% [182, 183, 184, 185, 186].

При этом в доступной практической литературе очень мало публикаций по распространённости легочной гипертензии при ТсХБП, осложненной ХСН, до начала заместительной почечной терапии, а также в зависимости от её прогрессирования. В связи с этим нами изучены наличие и степень выраженности легочной гипертензии при ТсХБП, осложненной ХСН, представленные в таблице 3.3.

У 100 больных ТсХБП, осложненной ХСН, анализированы доплерографические признаки легочного кровотока и гипертензии по показателям СДЛА, СрД ЛА и отношению времени достижения максимальной скорости кровотока ко времени правожелудочкового изгнания (АТ/ЕТ).

**Таблица 3.3. - ЭхоКГ показатели легочной гипертензии у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сардечной недостаточностью**

Показатель	Больные ТсХБП, осложненной ХСН n=100				
	Контрольная группа n=30	1 группа n=19	2 группа n=54	3 группа n=27	P
СДЛА, мм рт. ст.	20,5±1,5	36,4±1,8 p <sub>1</sub> <0,001	40,2±2,1 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	55,3±2,8 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,001	<0,01
СрдЛА, мм рт. ст.	16,2±1,3	27,3±1,2 p <sub>1</sub> <0,001	33,2±1,6 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01	38,3±2,1 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,05	<0,001
АТ/ЕТ	0,40±0,02	0,35±0,01 p <sub>1</sub> <0,05	0,33± 0.02 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	0,30±0,02 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> >0,05	<0,05

**Примечание:** p - статистическая значимость различных показателей (по H-критерию Крускала - Уоллиса).

p<sub>1</sub> - значимость различий показателей по сравнению с контрольной группой;

p<sub>2</sub> - значимость различий показателей по сравнению с 1 группой;

p<sub>3</sub> - значимость различий показателей по сравнению со 2 группой (по U-критерию Манна-Уитни).

Показатели систолического и среднего давления в ЛА у всех исследуемых больных оказались статистически достоверно повышенными в 1-ой, 2-ой и 3-ей группах при сравнении с аналогичными показателями нормы: СДЛА - на 77,5% (p<0,001), 96,0% (p<0,001) и 169,7% (p<0,001); Срд ЛА - на 68,5 % (p<0,001), 104,9% (p<0,001) и 136,4% (p<0,001); также отмечается снижение АТ/ЕТ - на 12,5% (p<0,001), 17,5% (p<0,001) и 25,0% (p<0,001) соответственно по группам (табл. 3.3).

Таким образом, в зависимости от тяжести течения, прогрессирования нарушений систолической и диастолической дисфункций ЛЖ при ТсХБП, осложненной ХСН, на додиализном этапе выявляются нарушения легочного кровообращения и легочная гипертензия от умеренной до выраженной степени, преобладающие во 2 и 3 группах. Эти нарушения напрямую влияют

на структурно-функциональное состояние ПЖ и параметры общей гемодинамики. Оценку и определение типа ДД ПЖ производили методом доплер -ЭхоКГ в импульсном режиме из апикальной позиции с расчётом скоростных показателей правого желудочка сердца E, см/с, A, см/с; E/A, DT мс, IVRT, мс, представленные в таблице 3.4.

**Таблица 3.4. - Типы диастолической дисфункции правого желудочка у больных терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сардечной недостаточностью**

Группа больных	Типы ДД ПЖ у больных ТсХБП, осложненной ХСН		
	ДД I	ПНК	ДД II
<b>1 (n=19)</b>	13 (68%)	4 (21,0%)	2 (10,6%)
<b>2 (n=54)</b>	11 (20,3%)	36 (66,7%)	7 (13,0%)
<b>3 (n=27)</b>	3 (11,1%)	11 (40,7%)	13 (48,1%)
<b>Всего</b>	27 (27,0%)	51 (51,0%)	22 (22,0%)

**Примечание:** процентное соотношение рассчитано по отношению к общему числу обследованных соответствующей группы.

Проведенный анализ основных показателей исследования ДД ПЖ у больных с ТсХБП, осложненной ХСН, определил наличие 3 вариантов нарушения функции ПЖ. У основной части 1-ой группы больных в 68,0% выявлялась ДД I, при этом псевдонормальный кровоток (ПНК) и ДД II, соответственно, определялись в 21,0% и 10,6% случаев. У 2-ой группы больных, в основном, - 66,7% - выявлялся ПНК, при этом ДД I и ДД II определялись в 20,3% и 13,0% случаев соответственно. В то же время у больных 3-ой группы в основном выявлялись ДД II - 48,1%, ПНК - у 40,7%, соответственно, ДД I определялась всего у 11,1% больных.

Таким образом, при ТсХБП, осложненной ХСН, в зависимости от тяжести течения легочной гипертензии, ДД ЛЖ и других критериев сердечной и почечной дисфункции возникают осложнения в виде ДД ПЖ у 27,0% ДД I у 51,0% ПНК, у 22,0% ДД II по рестрективному типу, что влияет на функциональное состояние параметров большого и малого кругов кровообращения и регионарную гемодинамику практически всех органов.

Исследование признаков поражения сердца, в том числе феномена легочной гипертензии, возникающих уже на ранних стадиях ХБП, позволит разработать правильный терапевтический подход и снизить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у данной группы пациентов.

#### **ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ЛЕГКИХ И ОЦЕНКА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ПРИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Многочисленными исследованиями, проведенными авторами, показано, что легкие являются не только респираторной, но и метаболической системой, регулирующей многие параметры гомеостаза (гемостаз, реологию, КОС, электролиты, биологические активные вещества и др.), а также непосредственно участвуют в обмене белков, липидов, углеводов и др. [35, 57, 64, 77].

Доказанным фактом является то, что при критических состояниях обязательным компонентом «порочного круга», вовлеченного в патологический процесс, являются нарушения метаболических и респираторных функций легких. Легкие выполняют не только детоксикационную, но и другие функции по регуляции, нормализации гомеостаза, так как на них ложится дополнительная нагрузка при суб- и декомпенсации работы почек, обусловлено это тем, что они являются единым механизмом защитной детоксикационной системы организма.

При ХБП функции легких не могут оставаться интактными, что обусловлено антигенным сродством гломерулярных и альвеолярных базальных клеток, которые одними из первых подвергаются повреждению, как орган-мишень, из-за места расположения в общем кровотоке. Как показали исследования, при критических состояниях поражается как респираторная, так и МФЛ, что крайне негативно воздействует на весь организм при суб- и декомпенсированных стадиях нарушения [35, 57, 64, 79].

Установлена роль метаболических нарушений в ускорении развития и прогрессирования сердечно-сосудистой и почечной патологии, в повышении частоты коронарных событий, усугублении течения почечной недостаточности и летальности (Uchida Y. et al., 2012).

Многие аспекты МФЛ, которые имеют большое значение для поддержания гомеостаза, фактически не изучены при ТсХБП, которые осложнены ХСН. Поэтому в нашем исследовании мы изучили некоторые из



многогранных функций легких, к которым относятся поддержание водно-электролитного, кислотно - основного состояния, реологического и гемостатического потенциала, метаболизм биологически активных веществ, белков, углеводов, а также детоксикация разного спектра токсических веществ.

#### **4.1. Детоксикационная функция легких у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сардечной недостаточностью**

Многими исследованиями доказано, что причиной утяжеления больных с хронической почечной дисфункцией, развития органных осложнений, а также летальности является прогрессирование СЭИ, приводящее к полисистемной или полиорганной недостаточности. В основе СЭИ у больных с ТсхБП, осложненной ХСН, лежит накопление в циркуляторных системах токсических веществ разной молекулярной массы и химической структуры: низкомолекулярных (мочевина, креатинин, фенолы, билирубин, протеазы и др.); МСМ (эндотоксин, продукты деградации фибрина и фибриногена, антитела, продукты белков и фрагменты оболочек клеток и бактерий, перекисное окисление липидов и др.); олигопептидов высокой массы (ЦИК, иммуноглобулины, некротические тела и др.). Эти токсические вещества представляют собой гидрофильные, гидрофобные или амфифильные компоненты синдрома эндогенной интоксикации. При ТсХБП, осложненной ХСН, гипоксия, гиперкапния и другие факторы являются инициаторами активации перекисного окисления липидов, которые представляют один из важных механизмов развития синдрома эндогенной интоксикации. Субстраты перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид, гидроперекиси, пентан, жирные кислоты, кетоны и др.) обладают выраженным токсическим воздействием на клетки и ферменты системы, вызывая «окислительный стресс». Нами проанализированы показатели токсичности СВК и ОАК для выяснения функционального состояния ДФЛ у 100 больных с ТсХБП, осложненной ХСН: у 19 из 1 группы, у 54 из 2 группы и 30 из 3 группы. Показатели В-А разницы мы сравнивали с показателями контрольной группы и между группами (табл. 4.1).

**Таблица 4.1. - Функциональное состояние детоксикационной функции легких по показателям СВК и ОАК у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сардечной недостаточностью**

Показатель	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, ммоль/л	МСМ		ВВП LD-100%, мин	НТ, ед.	ЦИК, ед.	
			$\lambda=254$ нм	$\lambda=280$ нм				
Контр. групп на n=30	СВК	5,4±1,1	60,8±4,7	0,20±0,01	0,26±0,02	25,1±0,58	3,5±0,15	4,7±0,20
	ОАК	4,9±1,2	55,7±2,3	0,18±0,01	0,23±0,02	28,3±0,54	2,1±0,16	3,5±0,15
	В-А%	-9,3	-8,4	-10,0	-11,5	+12,7	-40,0	-25,5
	P	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001
1 группа n=19	СВК	31,5±2,3	605,8±10,7	0,8±0,03	0,95±0,05	14,4±0,51	25,6±1,7	52,4±5,3
	ОАК	24,6±1,9	517,4±11,2	0,7±0,02	0,82±0,03	16,5±0,49	19,1±1,4	38,1±4,4
	В-А%	-15,6	-14,6	-12,5	-13,7	+14,8	-25,4	-27,2
	P	$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,01$	$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,01$	$p_1 < 0,01$	$p_1 < 0,001$
2 группа n=54	СВК	35,6±2,5	680,2±18,3	1,10±0,02	1,30±0,03	11,2±0,47	37,3±2,1	66,3±4,7
	ОАК	34,7±2,3	672,1±15,5	1,06±0,02	1,26±0,04	11,5±0,39	36,4±2,4	64,2±5,1
	В-А%	-2,5	-1,2	-3,6	-3,1	+2,6	+2,4	+3,2
	P	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
3 группа n=27	СВК	37,5±1,9	750,1±20,5	1,30±0,03	1,45±0,05	9,1±0,60	47,1±3,2	84,3±5,2
	ОАК	43,5±2,1	844,6±19,6	1,49±0,05	1,66±0,05	7,3±0,50	57,8±4,1	99,4±4,9
	В-А%	+13,3	+12,6	+14,6	+14,7	-8,8	+13,6	+13,9
	P	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
P	< 0,001	< 0,001	< 0,01	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

**Примечание:** p - статистическая значимость показателей В-А разницы (СВК - ОАК) по сравнению с контрольной группой (по H-критерию Крускала - Уоллиса).

$p_1$  - значимость различий показателей по сравнению с контрольной группой;

$p_2$  - значимость различий показателей по сравнению с 1 группой;

$p_3$  - значимость различий показателей по сравнению со 2 группой (по U-критерию Манна-Уитни).

Как видно из представленной таблицы, во всех 3 группах больных ТсХБП присутствует синдром эндогенной интоксикации 2-3 стадии.

Необходимо отметить, что, несмотря на то, что у всех больных имеется снижение СКФ менее 15 мл/мин, отмечается повышение всех фракций токсичных компонентов, имеющих прямую корреляционную зависимость также и от снижения ФВ, клинических проявлений ХСН. По нашему мнению, снижение ФВ приводило также к снижению суточного диуреза и олигоурии, что способствовало повышению токсичности во 2 и 3 группах больных, по сравнению с 1 группой.

При этом легкие неоднозначно влияли на показатели токсичности в 1, 2 и 3 группах больных, что определяется по В-А разнице (табл. 4.1).

Изучение содержания низкомолекулярных, гидрофильных азотистых веществ - мочевины и креатинина, МСМ, ВВП, некротических тел (НТ) и ЦИК в СВК и ОАК у наблюдаемых нами больных 1 группы по сравнению с данными контрольной группы оказалось значительно повышенным, более чем в 6-10 раз. Выявлено, что в процессе прохождения СВК через легкие отмечается статистически достоверное снижение в ОАК: мочевины, креатинина на 15,6% ( $p < 0,05$ ) и на 14,6% ( $p < 0,001$ ) соответственно; МСМ при величине оптической  $\lambda = 254$  на 12,5% ( $p < 0,01$ ) и при  $\lambda = 280$  нм - на 13,7% ( $p < 0,05$ ); НТ на 25,4% ( $p < 0,01$ ) и ЦИК на 27,2% ( $p < 0,05$ ). Но при этом показатели В-А разница по времени выживаемости парамеций в сыворотке крови оказалась повышенной на 14,8% ( $p < 0,01$ ), при норме 25-30 минут.

На основании проведенных исследований в 1 группе можно констатировать тот факт, что легкие функционально выполняют свойственную им детоксикационную функцию по отношению ко всему спектру эндогенно образующихся токсических веществ, она снижена по сравнению с контрольной группой более чем на 50-60%, но находится в стадии компенсации.

Анализ токсичности притекающей к легким крови по показателям мочевины, креатинина, МСМ, НТ, ЦИК и ВВП и сопоставление их с данными оттекающей от легких крови, т.е. разницу этих показателей по СВК и ОАК (В-

А разница), у наблюдаемых нами больных 2 группы, по сравнению с данными контрольной и 1 группы показал, что они оказались значительно повышенными (табл. 4.1). Однако в отличие от 1 группы, у больных 2 группы легкие не снижали концентрацию токсических компонентов в притекающей к ним СВК, т.е. фактически не оказывали особого влияния на процессы детоксикации. Выявлено, что токсичность СВК, проходя через легкие, не имела статистически значимого снижения в ОАК по исследованным компонентам: мочевины и креатинина недостоверно уменьшились всего на 2,5% и на 1,2% соответственно; МСМ при оптической плотности  $\lambda=254$  на 3,6%, при  $\lambda=280$  нм на 3,1%; при этом также недостоверно повысились НТ на 2,4% и ЦИК на 3,2%. В то же время показателя В-А разницы по ВВП в сыворотке крови оказалось незначительно повышенным, всего на 2,6% (табл. 4.1).

Таким образом, на основании полученных у больных 2 группы данных можно резюмировать тот факт, что легкие функционально не выполняют присущую им роль детоксикации, а сама эта функция находится в субкомпенсированной стадии нарушения, т.е. острого повреждения легких 2 стадии.

Сравнительный анализ показателей токсичности СВК и ОАК у больных 3 группы с данными контрольной, 1 и 2 групп показал значительное повышение токсичности как в притекающей, так и оттекающей от них крови по параметрам мочевины, креатинина, МСМ, НТ, ЦИК и ВВП (табл. 4.1). Необходимо отметить, что в отличие от 1 группы больных, у которых ДФЛ функционально находилась в стадии компенсации, от 2 группы - с ДФЛ в стадии субкомпенсации, у 3 группы эта функция легких полностью декомпенсирована и фактически не только не обезвреживала токсины в притекающей к ним СВК, а, наоборот, происходил выброс в оттекающую АК собственных вредных продуктов метаболизма, способствуя повышению токсичности ОАК.

Показатели токсичности в ОАК оказались статистически повышенными: мочевины и креатинина на 13,3% ( $p<0,05$ ) и на 12,6% ( $p<0,001$ ) соответственно;

МСМ при оптической плотности  $\lambda=254$  на 14,6% ( $p<0,01$ ), при  $\lambda=280$  нм на 14,7% ( $p<0,05$ ); НТ на 13,6% ( $p<0,05$ ) и ЦИК на 13,9 % ( $p<0,05$ ). ВВП в сыворотке крови также оказалось достоверно повышенным на 12,7% ( $p<0,05$ ).

Таким образом, полученные у больных 3 группы данные можно объяснить тем, что легкие, как орган детоксикации, функционально утрачивают саму способность детоксикации, фактически находятся в декомпенсированной стадии нарушения с клиническими проявлениями как респираторной, так и метаболической недостаточности, т.е. острого повреждения легких 3-4 стадий.

Нами выявлено, что при ТсХБП, осложненной ХСН, с ФВ более 50% синдром эндогенной интоксикации протекает в пределах 1-2 стадий и ДФЛ у 19,0% находится в стадии компенсации, при этом легкие активно участвуют в детоксикации притекающей к ним крови; у 54,0% при ФВ ЛЖ 40% - 50%, СЭИ, в основном, 2 стадии, а ДФЛ функционально находится в стадии субкомпенсации, легкие фактически не выполняют своей детоксикационной функции и оттекающая от них кровь остается токсичной, соответствующей уровню 2 стадии интоксикации; у 27,0% при ФВ ЛЖ менее 40%, синдром эндогенной интоксикации 2-3 степеней оттекающая от лёгких АК становится более токсичной на уровне 3 стадии интоксикации, а ДФЛ функционально находится в стадии декомпенсации.

#### **4.2. Гипокоагулирующая функция у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сардечной недостаточностью**

Доказанным фактом является то, что легкие не только выполняют функцию респираторного органа, но они также являются важным звеном в регуляции системы гемостаза и реологии крови. Гипокоагулирующая функция легких играет непосредственную роль в регуляции этих процессов благодаря способности синтезировать факторы коагуляции (тромбопластин, факторы VII, VIII), антикоагуляции (гепарин) и наличие фибринолитической активности

(активатор, превращающий циркулирующий плазминоген в протеолитический фермент плазмин) [39, 41, 64, 120].

Как показали исследования здоровых доноров контрольной группы, ГФЛ функционирует в норме, повышая гомеостатический потенциал притекающей к ним СВК, вызывая гипокоагуляцию в оттекающей артериальной крови на 70-80%. Поэтому, безусловно, при критических состояниях они не могут оставаться интактными. Одними из неизученных механизмов МФЛ являются увеличение синтеза и выделение аминов при критических состояниях, которые могут запустить процесс органических дисфункций, так как они непосредственно воздействуют на макро-, микроциркуляторные системы и приводят к гиперкоагуляции, развитию легочного шунта при нарушении метаболизма адреналина и норадреналина в легких, т.е. фактическому ДВС-синдрому в легких с исходящими тяжелыми последствиями.

В связи с этим, нами исследовалась ГФЛ у больных ТсХБП, осложненной ХСН, и все показатели гемостаза сравнивались с контрольной группой (30 здоровых людей) и между группами непосредственно (табл. 4.2).

Исследования, проведенные у больных 1, 2 и 3 групп, показали, что несмотря на то, что все больные имели ТсХБП, однако клинические проявления ХСН зависели от систолической и диастолической дисфункции левого и правого желудочка, легочной гипертензии, степени выраженности анемии, эндотелиальной дисфункции и других факторов, которые способствовали нарушениям не только ДФЛ, но и ГФЛ.

Как видно из таблицы 4.2, легкие неоднозначно влияют на показатели гемостаза в 1, 2 и 3 группах больных, что определяется по В-А разнице.

Изучение ГФЛ по показателям коагуляционных свойств СВК и ОАК у больных 1 группы ХБП, осложненной ХСН, показало, что артериальная кровь, оттекающая от легких, гипокоагулируется, но по сравнению со здоровыми ее потенциал снижен на 50-60%.

**Таблица 4.2. - Функциональное состояние гипокоагулирующая функция легких у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сардечной недостаточностью**

Показатель		ВСК по Ли – Уайту, мин	АЧТВ, Сек	МНО	Фибриноген, г/л	Тромбоциты $\times 10^9$ л <sup>-1</sup>	Антитромбин III, %	ФАК, %	D-димер, нг/мл
Контр.групп- на n=30	СВК	3,8±0,3	32,5±1,8	0.8±0,01	3,7±0,18	253,7±31,0	84,8±4,8	18,0±1,3	220,6±18,6
	ОАК	7,1±0,5	40,6±1,8	1,0±0,02	4,1±0,18	260,1±34,5	94,3±5,2	19,2±1,4	180,8±21,3
	В-А%	+86,8	+24,9	+25,0	+10,8	+2,5	+11,2	+6,6	-18,0
	P	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
1 группа n=19	СВК	4,9±0,27	28,1±0,38	0,70±0,06	5,20±0,20	240,7±35,1	68,4±1,9	13,1±1,2	570,5±20,1
	ОАК	6,4±0,30	35,2±0,41	0,95±0,09	4,25±0,15	211,7±42,6	81,2±2,2	15,8±1,3	455,8±22,2
	В-А%	+30,6	+25,3	+28,6	-19,2	+12,0	+18,7	+20,6	-20,1
	P	p <sub>1</sub> < 0,001	p <sub>1</sub> < 0,001	p <sub>1</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> < 0,001	p <sub>1</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> < 0,001	p <sub>1</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> < 0,001
2 группа n=54	СВК	5,0±0,28	26,3±0,50	0,70±0,05	5,70±0,24	200,1±38,9	60,8±1,4	12,0±1,0	625,4±28,6
	ОАК	4,9±0,26	25,1±0,37	0,68±0,04	4,54±0,22	162,3±31,4	62,5±1,6	11,6±1,2	631,7±30,4
	В-А%	-1,8	-4,5	-2,8	-19,3	-8,9	-2,8	-3,3	+1,0
	P	p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,001	p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,001	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,01	p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,001	p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,05
3 группа n=27	СВК	5,0±0,26	25,4±0,6	0,67±0,03	6,2±0,26	180,5±28,4	54,3±1,2	12,0±1,2	710,8±37,3
	ОАК	3,8±0,24	16,7±0,5	0,51±0,03	5,0±0,2	122,3±25,8	47,8±1,1	9,1±1,2	793,9±40,7
	В-А%	-24,0	-34,2	-23,9	-19,4	-22,4	-11,9	-24,2	+11,7
	P	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,01	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,001	p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>2</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> < 0,05
P		< 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,001	< 0,05	< 0,05

**Примечание:** p - статистическая значимость показателей В-А разницы (СВК - ОАК) по сравнению с контрольной группой (по H-критерию Крускала - Уоллиса).

p<sub>1</sub> - значимость различий показателей по сравнению с контрольной группой;

p<sub>2</sub> - значимость различий показателей по сравнению с 1 группой;

p<sub>3</sub> - значимость различий показателей по сравнению со 2 группой (по U-критерию Манна-Уитни).

Выявлено, что В-А разница по показателям коагуляции увеличилась по ВСК по Ли-Уайту на 30,6% ( $p < 0,001$ ); АЧТВ - на 25,3% ( $p < 0,001$ ); МНО - на 28,6% ( $p < 0,05$ ); содержанию тромбоцитов - на 12,0%, однако при этом отмечаются преципитация легкими фибриногена и уменьшение его концентрации в оттекающей от легких артериальной крови на 19,2% ( $p < 0,001$ ). Несмотря на снижение показателей антисвертывания и фибринолитической активности у этих больных показатели В-А разницы по АТ III и ФАК оказались повышенными на 18,7% ( $p < 0,001$ ) и на 20,6% ( $p < 0,05$ ) соответственно, что указывает на активное функционирование их звеньев системы гемостаза в легких. Этот процесс подтверждается тем, что, несмотря на повышение в СВК концентрации продуктов деградации фибрина и фибриногена в 2 раза, в артериальной крови их становится меньше, а В-А разница по Д-димеру достоверно уменьшилась на 20,1% ( $p < 0,001$ ) (табл. 4.2).

Таким образом, в норме у здоровых людей легкие активно регулируют гемостатический потенциал притекающей к ним крови и гипокоагулируют ее, при этом у больных 1 группы с ТсХБП, осложненной ХСН, легкие функционально выполняют присущую им гипокоагулирующую функцию, но она снижена по сравнению с контрольной группой и функционально находится в стадии компенсации.

Анализ функционального состояния ГФЛ по показателям коагуляционных свойств СВК и ОАК у больных 2 группы с ТсХБП, осложненной ХСН, показал, что оттекающая от легких артериальная кровь фактически не гипокоагулируется, хотя в норме должна повышать свой потенциал на 86%. Выявлено, что В-А разница показателей коагуляции не имеет достоверной статистической разницы: параметры ВСК по Ли-Уайту снизились на 1,8%; АЧТВ - на 4,5%; МНО - на 2,8%; при этом отмечается достоверное снижение количества тромбоцитов на 8,9% ( $p < 0,05$ ), что указывает на их потребление, как фактора свертывания, и является признаком развития ДВС-синдрома в микроциркуляторном русле легких.



Этот факт подтверждается тем, что у больных обнаруживаются выраженные процессы преципитации, т.е. потребления легкими фибриногена, как следствие, уменьшение его концентрации в оттекающей от легких артериальной крови на 19,3% ( $p < 0,001$ ), так как фибриноген тоже является одним из критериев диссеминированного свертывания крови. Развитию ДВС в легких у этих больных способствует полное истощение их антисвертывающей и фибринолитической активности, о чем свидетельствуют данные СВК и ОАК (табл. 4.2).

При этом фактически отсутствует статистически достоверная В-А разница по показателям АТ III и ФАК, которая оказалась сниженной на 2,8% и на 3,3% соответственно. В то же время у этой группы больных в общей системе циркуляции крови имеется достоверное значительное повышение продуктов деградации фибрина и фибриногена в СВК и ОАК, но в оттекающей от легких артериальной крови Д-димера становится больше, В-А разница недостоверно увеличилась на 1,0%, хотя в 1 группе больных его концентрация снижалась более чем на 20,1%.

Таким образом, если в контрольной группе (здоровые) легкие активно и значительно гипокоагулируют притекающую к ним кровь, то уже в 1 группе при ТсХБП, осложненной ХСН, этот процесс носит компенсированный характер, а у больных 2 группы происходит субкомпенсация с начальными признаками развития локального диссеминированного сосудистого свертывания крови, что требует проведения своевременных профилактических и лечебных мероприятий.

Анализ показателей коагуляционных свойств СВК и ОАК и функционального состояния ГФЛ у больных 3 группы с ТсХБП, осложненной ХСН, показал, что артериальная кровь, оттекающая от легких, гиперкоагулируется и её потенциал значительно ухудшен. Выявлено, что В-А разница по показателям коагуляции снижена: по ВСК по Ли-Уайту на 24,0% ( $p < 0,001$ ); АЧТВ на 34,2% ( $p < 0,001$ ); МНО на 23,9% ( $p < 0,001$ ). Параллельно отмечается нарастание процессов ДВС-синдрома в этой группе больных,

так как усиливаются процессы преципитации легкими фибриногена и тромбоцитов, их количество снижено в оттекающей от легких артериальной крови на 19,4% ( $p < 0,001$ ) и 22,4% ( $p < 0,05$ ) соответственно. В то же время имеется повышение в СВК и ОАК количества Д-димеров на фоне выраженного уменьшения активности антитвертывания и фибринолиза, свидетельствующее о наличии выраженного ДВС-синдрома в стадии гиперкоагуляции и коагулопатии потребления. При этом В-А разница достоверно увеличилась по количеству Д-димеров на 11,7% ( $p < 0,05$ ), снизилась по АТ III на 11,9% ( $p < 0,001$ ), ФАК - на 24,2% ( $p < 0,05$ ), что указывает на декомпенсацию этих звеньев системы гемостаза не только в крови, но и в легких.

Таким образом, у больных 3 группы при ТсХБП, осложненной ХСН, ГФЛ находится в стадии декомпенсации и непосредственно в легких развиваются процессы локального диссеминированного сосудистого свертывания крови с коагулопатией потребления. Это напрямую влияет на показатели не только гемостаза, но и гомеостаза в целом (КОС, перекисное окисление липидов, токсичность и др.). Непосредственный процесс микротробога в легких повышает СДЛА и СрД ЛА, что в свою очередь негативно воздействует на систолическую и диастолическую функции левого и правого желудочков сердца и общие параметры гемодинамики, т.е. легкие являются не только центральным звеном в регуляции гемостаза у здоровых людей, но и регулирующей системой при патологии, которые в суб-, декомпенсированных стадиях нарушения ГФЛ непосредственно проявляют свое негативное влияние на весь организм, что требует своевременного лечения и профилактики.

#### **4.3. Функция легких, регулирующая реологию у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сардечной недостаточностью**

При критических состояниях несомненна взаимосвязь между гемостазом и реологическими свойствами крови, ее суспензионной стабильностью, что

также непосредственно зависит от других факторов: биохимического и белкового статуса, функционального состояния печени и легких.

Проведенными ранее исследованиями установлено, что тучными, эндотелиальными, альвеолоцитами I и II порядка, а также другими клетками легких, а их более 40 видов, синтезируются сложные белковые вещества, апопротеиды, белки - ферменты, Ig A, Ig G, трансферин, алфа-антитрипсин-церулоплазмин и др. Также одна из основных функций легких - синтез специфических белков сурфактанта, который обнаруживается на альвеолярной поверхности. В противовес синтезу в легких имеется мощная система протеиназов (моноаминоксидаза, пептидаза, нуклеотидаза, дегидрогеназа), осуществляющие дегидратацию эндогенных белков.

Обнаружено, что легкие регулируют не только уровень аминов, но и метаболизм арахидоновой кислоты, которая является предшественником простагландинов, токсическое действие которой ухудшает адгезивность и агрегацию тромбоцитов, лейкоцитов, что непосредственно приводит к сладжу клеток, нарушению их суспензионной стабильности, вязкости и реологии крови, то есть легкие, как метаболический орган, являются не только микроциркуляторным «ситом» для всего организма, но обладают функцией по синтезу, дегидратации эндогенных белков, а также способностью регулировать вязкость и реологию крови.

В связи с этим мы исследовали другую метаболическую функцию легких - регулиующую реологию, т.е. респираторную функцию легких (РФЛ) и некоторые белки крови у больных ТсХБП, осложненной ХСН, полученные в результате также сравнивались с контрольной группой и непосредственно между группами (табл. 4.3).

Исследования, проведенные у всех больных 1, 2 и 3 групп по показателям Нв, Нт, вязкости крови, общему белку, альбумину, глобулинам и СОЭ, показали, что у всех больных с ТсХБП, осложненной ХСН, имеются выраженные нарушения реологии, вязкости и суспензионной стабильности как СВК, так и ОАК, прогрессивно нарушающиеся от 1 к 3 группе.

**Таблица 4.3. - Функциональное состояние РФЛ по показателям СВК и ОАК у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сардечной недостаточностью**

Показатель		Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %	Вязкость крови, мПа/с	Общий белок, г/л	Альбумин, %	$\gamma$ Глобулин, %	СОЭ, мм/мин
Контр.груп -па n=30	СВК	140,0±1,6	46,6±1,2	4,9±1,0	71,1±1,2	45,0±1,0	20,1±0,7	6,1±1,0
	ОАК	138,0±1,3	44,2±1,0	4,5±0,5	71,2±1,4	42,9±1,1	18,0 ±0,6	5,0±0,9
	В-А%	-1,4	-5,1	-8,2	-0,1	-4,6	-10,4	-18,6
	P	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,01	> 0,05
1 группа n=19	СВК	66,0±1,8	22,1±0,3	5,7±0,2	55,3±1,6	37,8±1,6	32,5±1,2	34,0±3,4
	ОАК	64,1±2,0	21,3±0,4	4,9±0,3	58,5±1,2	39,9±1,2	28,1±1,0	30,0±2,8
	В-А%	-2,8	-3,6	-14,0	+5,8	+5,5	-13,5	-11,7
	P	p <sub>1</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> < 0,01
2 группа n=54	СВК	57,2±2,1	19,0±0,5	6,6±0,1	50,1±2,1	33,9±2,1	36,8±1,7	55,1±4,2
	ОАК	54,6±2,3	18,2±0,6	6,4±0,2	49,5±2,8	33,0±1,8	32,1±1,5	56,2±4,0
	В-А%	-4,5	-4,2	-3,0	-1,2	-2,6	-12,7	+1,9
	P	p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,01	p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,001	p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>2</sub> < 0,01	p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>2</sub> < 0,01	p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>2</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,001
3 группа n=27	СВК	54,1±1,9	18,0±0,4	7,1±0,2	48,5±2,8	31,1±1,6	39,6±2,1	58,1±5,1
	ОАК	53,2±2,2	17,7±0,5	7,8±0,2	44,2±3,5	25,4±1,4	49,1±2,6	66,2±6,1
	В-А%	-1,7	-1,7	+9,8	-8,7	-18,3	+23,9	+13,9
	P	p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,05
P		< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01

**Примечание:** p - статистическая значимость показателей В-А разницы (СВК - ОАК) по сравнению с контрольной группой (по H-критерию Крускала - Уоллиса).

p<sub>1</sub> - значимость различий показателей по сравнению с контрольной группой;

p<sub>2</sub> - значимость различий показателей по сравнению с 1 группой;

p<sub>3</sub> - значимость различий показателей по сравнению со 2 группой (по U-критерию Манна-Уитни).

По нашему мнению, эти нарушения связаны не только с дисбалансом макро- и микроциркуляции, гемостазом, но и стадийностью метаболических функций легких (ДФЛ, ГФЛ), которые могут напрямую влиять на эти процессы. Изучение показателей реологических свойств СВК и ОАК у больных 1 группы с ТсХБП, осложненной ХСН, показало, что в артериальной крови, оттекающей от легких, реология и вязкость значительно улучшаются, но, по сравнению со здоровыми, РФЛ снижена более чем на 50%. Выявлено, что В-А разница недостоверно снизилась по Нв на 2,8% при наличии анемии тяжелой степени, по Нт - на 3,6%, статистически достоверно по вязкости крови - на 14,0% ( $p < 0,05$ ), по глобулинам - на 13,5% ( $p < 0,05$ ) и СОЭ - на 11,7 ( $p < 0,05$ ). В это же время появилась тенденция повышения общего белка на 5,8%, альбумина - на 5,5% в оттекающей от легких крови. Известно, что альбумин значительно улучшает реологию и снижает вязкость крови, а глобулины, наоборот, повышают эти свойства.

У больных 2 группы реология и вязкость крови, по сравнению со здоровыми и пациентами 1 группы значительно повышена на фоне тяжелой анемии. Но при этом, в отличие от здоровых и больных 1 группы, РФЛ фактически не функционируют, так как притекающая к легким СВК, проходя через них, остается практически аналогичной по всем параметрам реологии, что заметно по В-А разнице показателей. Во 2 группе больных выявлено, что В-А разница недостоверно снизилась по Нв на 4,5% при наличии анемии тяжелой степени, по Нт - на 4,2%, по вязкости крови - на 3,0%, по общему белку - на 1,2%, по альбумину - на 2,6%, по глобулинам - на 12,7% ( $p < 0,05$ ), СОЭ увеличилась на 1,9% (табл. 4.3).

Анализ показателей реологии и вязкости в СВК и ОАК у больных 3 группы показал, что эти нарушения более значительно выражены по сравнению с пациентами 1 и 2 групп и они также протекают на фоне тяжелой анемии. Выявлены значительные отличия в функциональном состоянии РФЛ по сравнению с другими группами больных с ТсХБП, осложненной ХСН. Отмечено, что притекающая к легким смешанная венозная кровь с

выраженными нарушениями реологии, повышенной вязкостью и нарушением суспензионной стабильности, проходя через них, становится еще хуже по параметрам, т.е. фактически системные показатели в оттекающей артериальной крови значительно повышаются.

Анализ данных В-А разницы в 3 группе больных показал, что при наличии анемии тяжелой степени по Hb и Ht она недостоверно снизилась на 1,7% и на 1,7% соответственно, однако отмечаются достоверное повышение вязкости артериальной крови на 9,8% ( $p < 0,05$ ), снижение количества общего белка на 8,7%, альбумина - на 18,3%. Необходимо отметить, что количество глобулинов в артериальной крови и СОЭ увеличиваются на 23,9% ( $p < 0,05$ ) и 13,9% соответственно, что указывает на значительное ухудшение текучести и вязкости, а также процессы сладжирования клеток крови в артериальном русле, которые негативно влияют на метаболизм других органов и систем (табл. 4.3).

Таким образом, у больных при ГсХБП, осложненной ХСН, нарушаются реологические свойства крови, при этом легкие неоднозначны в своей функциональной способности: в 1 группе отмечается стадия компенсации, что выражается улучшением реологии, вязкости и других параметров оттекающей от них артериальной крови; во 2 группе РФЛ находится в стадии субкомпенсации, характеризующейся отсутствием влияния легких на показатели не только гемостаза, но также реологии, вязкости на фоне развивающегося ДВС-синдрома, что приводит к утяжелению этой категории больных не только за счет основной патологии, но и развития острого легочного повреждения.

В 3 группе функциональное состояние РФЛ находится в стадии декомпенсации, проявляющейся «извращенным» влиянием легких на показатели как гемостаза, так и реологии крови, что на фоне прогрессирующего микротромбообразования и ДВС-синдрома приводит к функциональной декомпенсации сердечно-сосудистой системы, 3-4 стадиям острого легочного повреждения, выраженной гипоксии и крайне тяжелому состоянию этих больных.

#### **4.4. Буферная активность легких и их влияние на показатели кислотно-основное состояние, электролитов у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сардечной недостаточностью**

Известно, что самым чувствительным органом к нарушениям водноэлектролитного обмена являются легкие, они также один из ведущих механизмов, регулирующих КОС. В связи с тем, что у больных с ТсХБП, осложненной ХСН, практически нарушены все механизмы регуляции буферных систем - почки (которые выводят 40-60 ммоль/ионов нелетучих кислот и др.), респираторная система (углекислый газ 230 мл  $\text{CO}_2$ / мин), кровь (составляющая 1/5 общей емкости, из них бикарбонатная - 53%, гемоглобиновая - 35%, протеиновая - 7%, фосфатная - 5%), то, соответственно, нарушения их работоспособности приводят к выраженным сдвигам КОС и электролитного баланса. Так как легкие являются буферным органом по регуляции КОС и водно-электролитного обмена, то исследование функционального состояния их БАЛ и влияния на притекающую и оттекающую кровь у больных с ТсХБП, осложненной ХСН, - весьма актуальная задача, так как требуется целенаправленная коррекция всех звеньев буферной системы организма.

Исследование концентрации  $\text{Na}^+$  плазмы показало наличие плазменной гипернатриемии по сравнению к показателям контрольной группы, прогрессирующей от 1 к 3 группам больных с ТсХБП, осложненной ХСН (табл. 4.4).

При этом анализ А-В разницы по содержанию  $\text{Na}^+$  плазмы показал уменьшение его концентрации: в 1 группе - тенденция снижения на 2,2%, во 2 группе статистически достоверное её снижение на 4,0% ( $p < 0,01$ ) и в 3 группе на 7,5% ( $p < 0,001$ ). т.е., СВК, проходя через легкие, теряет натрий плазмы, а также мочевины за счет их ретенции, усиливающейся от 1 к 3 группам, что приводит к прогрессирующему нарастанию интерстициального отека за счет повышения осмотического давления в инвестициях легких у этих больных.

Таблица 4.4. - Функциональное состояние БАЛ у больных терминальной стадии хронической болезни почек, осложненной хронической сардечной недостаточностью

Показатель		Na <sup>+</sup> плазмы, ммоль/л	K <sup>+</sup> плазмы, ммоль/л	Ca <sup>2+</sup> плазмы ммоль/л	PH	HCO <sup>3-</sup> , ммоль/л	BE, ммоль/л	StO <sub>2</sub> , %	pCO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.	pO <sub>2</sub> , мм.рт.ст.
Контр.гру- па n=30	СВК	140,0±1,6	4,0±0,10	2,3±0,05	7,36±0,02	23,3±0,5	-0,6±0,04	96,8±1,4	45,5±1,2	90,6±0,8
	ОАК	139,0±1,7	4,1±0,08	2,3±0,08	7,41±0,02	25,2±0,5	-0,7±0,05	97,0±1,3	40,4±1,1	99,6±1,2
	В-А%	-0,7	+0,5	+0	+0,7	+8,1	+16,7	+0,2	-11,2	+9,9
	P	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,01	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,001
1 группа n=19	СВК	154,7±1,8	5,4±0,18	1,85±0,13	7,29±0,04	17,5±0,6	-4,2±0,6	93,4±1,2	46,2±1,1	74,1±2,1
	ОАК	151,3±1,6	5,7±0,21	1,80±0,15	7,40±0,03	19,1±0,5	-2,8±0,5	95,4±1,3	42,4±1,0	84,3±1,4
	В-А%	-2,2	+5,5	-2,7	+1,5	+9,1	-66,7	+2,1	-8,2	+13,7
	P	p <sub>1</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> < 0,001
2 группа n=54	СВК	160,4±1,9	5,7±0,18	1,78±0,15	7,22±0,03	15,1±0,7	-4,6±0,4	92,6±1,1	50,6±2,1	69,5±2,5
	ОАК	153,9±1,5	6,0±0,17	1,70±0,17	7,30±0,04	17,6±0,5	-3,5±0,3	94,3±1,2	46,4±2,3	79,4±3,7
	В-А%	-4,0	+5,2	-4,4	+1,1	+16,5	-23,9	+1,8	-8,3	+14,2
	P	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>2</sub> < 0,05
3 группа n=27	СВК	164,6±2,3	6,2±0,15	1,60±0,17	7,20±0,02	10,1±0,3	-10,3±1,1	90,3±1,3	52,6±2,2	66,2±2,1
	ОАК	152,1±1,8	6,8±0,19	1,53±0,14	7,29±0,02	8,70±0,4	-11,2±1,2	93,2±1,4	50,5±3,5	79,8±4,3
	В-А%	-7,5	+9,6	-4,3	+1,2	-13,9	+8,7	+3,2	-3,9	+20,5
	P	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>2</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> < 0,05	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> < 0,001	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,001	p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> > 0,05	p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> > 0,05
P		< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,01	> 0,05	< 0,05	< 0,01

**Примечание:** p - статистическая значимость показателей В-А разницы (СВК - ОАК) по сравнению с контрольной группой (по H-критерию Крускала - Уоллиса).

p<sub>1</sub> - значимость различий показателей по сравнению с контрольной группой;

p<sub>2</sub> - значимость различий показателей по сравнению с 1 группой;

p<sub>3</sub> - значимость различий показателей по сравнению со 2 группой (по U-критерию Манна-Уитни).



Снижение концентрации натрия, мочевины плазмы в артериальной крови и выявление процессов их ретенции легкими может использоваться как критерий и предиктор развития интерстициального и альвеолярного отека легких у больных с ТсХБП, осложненной ХСН.

Анализ концентрации  $K^+$  плазмы выявил наличие плазменной гиперкалиемии, по сравнению к показателям контрольной группы, а также прогрессирование этого процесса от 1 к 3 группам больных с ТсХБП, осложненной ХСН (табл. 4.4). При этом анализ А-В разницы по  $K^+$  плазмы выявил увеличение его концентрации: в 1 группе тенденция повышения на 5,5%, во 2 группе - на 5,2% и в 3 группе достоверно - на 9,6% ( $p < 0,05$ ). Увеличение концентрации  $K^+$  плазмы в оттекающей артериальной крови, по нашему мнению, связано с процессами дегидратации клеток крови в паренхиме легких, «синдромом трансминерализации клетки», нарушением калий-натриевого насоса, а также прогрессирующим тяжелым метаболическим ацидозом у этих больных (табл. 4.4).

У всех больных с ТсХБП, осложненной ХСН, отмечается выраженная плазменная гипокальциемия от 1 к 3 группам, по сравнению с показателями контрольной группы. Исследования  $Ca^{2+}$  плазмы в СВК и ОАК, т.е. В-А-разницы показали, что в 1 группе наблюдается выраженная тенденция снижения его концентрации на 2,7%, во 2 группе - на 4,4%, в 3 группе - на 4,3%.

Таким образом, несмотря на то, что в общем кровотоке у этой категории больных имеется плазменная гипокальциемия, при тяжелых и крайне тяжелых состояниях, когда в легких происходят процессы ДВС-синдрома, интерстициального отека, то, соответственно, наблюдается и потребление  $Ca^{2+}$  плазмы, как фактора, участвующего в коагуляции. Факт уменьшения содержания  $Ca^{2+}$  плазмы наравне с преципитацией легкими фибриногена, тромбоцитов в артериальной крови можно использовать как критерий в прогнозе заболевания и объективизации состояния тяжести поражения не только БАЛ и ГФЛ, но общего статуса больных с ТсХБП, осложненной ХСН.

Анализ функционального состояния БАЛ по показателям КОС, газов крови показал, что во всех группах больных ТсХБП, осложненной ХСН, имеются в наличии ацидоз и гипоксия, так как параметры рН, StO<sub>2</sub>, раО<sub>2</sub> в СВК были ниже показателей контрольной группы, и этот процесс усугублялся от 1-й к 3-й группе (табл. 4.4). Но при этом легкие неоднозначно влияли на эти показатели в зависимости от тяжести состояния больных. БАЛ активно участвовала в стабилизации рН, притекающей к ним СВК, оттекающей от легких артериальной крови, В-А разница в 1 подгруппе статистически увеличивалась на 1,5% (p<0,05). Фактически ацидоз у этих больных компенсировался за счет буферной функции легких.

Во 2 группе на фоне более выраженного ацидоза по сравнению с 1 группой выявлялась только тенденция повышения В-А разницы по активности рН на 1,1%, т.е функциональное состояние БАЛ было компенсированным, но значительно снизилось, рН в артериальной крови составляла 7,30±0,04; у больных 3 группы глубина ацидоза более выражена по сравнению с 1 и 2 группами, но при этом также сохранялась тенденция повышения рН по В-А разнице на 1,2% (p<0,001), т.е функциональное состояние БАЛ также было компенсированным, но значительно сниженным, так как рН в АК составляла 7,29±0,02 (табл. 4.4).

Эти сдвиги активности рН подтверждаются сдвигами метаболических компонентов КОС-НСО<sup>3-</sup> и ВЕ по активности рН: в 1 группе концентрация НСО<sup>3-</sup> увеличилась на 15,8% (p<0,05), а ВЕ снизился на 66,7%; во 2 группе отмечено увеличение НСО<sup>3-</sup> на 16,5% (p<0,01), снижение ВЕ на 23,9 % (p<0,05) соответственно; в 3 группе уже отмечается достоверное снижение НСО<sup>3-</sup> на 13,9% (p<0,01) и снижение дефицита оснований на 8,7 % (p<0,05).

Таким образом, несмотря на активное функционирование МФЛ и их БАЛ по коррекции метаболического ацидоза у больных с ТсХБП, осложненной ХСН, повышение буферной емкости в ОАК по сравнению с СВК, эти показатели остаются ниже, чем в контрольной группе, что требует прицельной

коррекции не только этой функции легких, но и других механизмов, нормализующих КОС.

Проведенный анализ показателей газов крови ( $StO_2$ ,  $paO_2$ ,  $paCO_2$ ) в СВК и ОАК показал, что у всех групп исследуемых больных выявляются процессы, связанные с гипоксией и гиперкапнией, прогрессирующие от 1 к 3 группам больных.

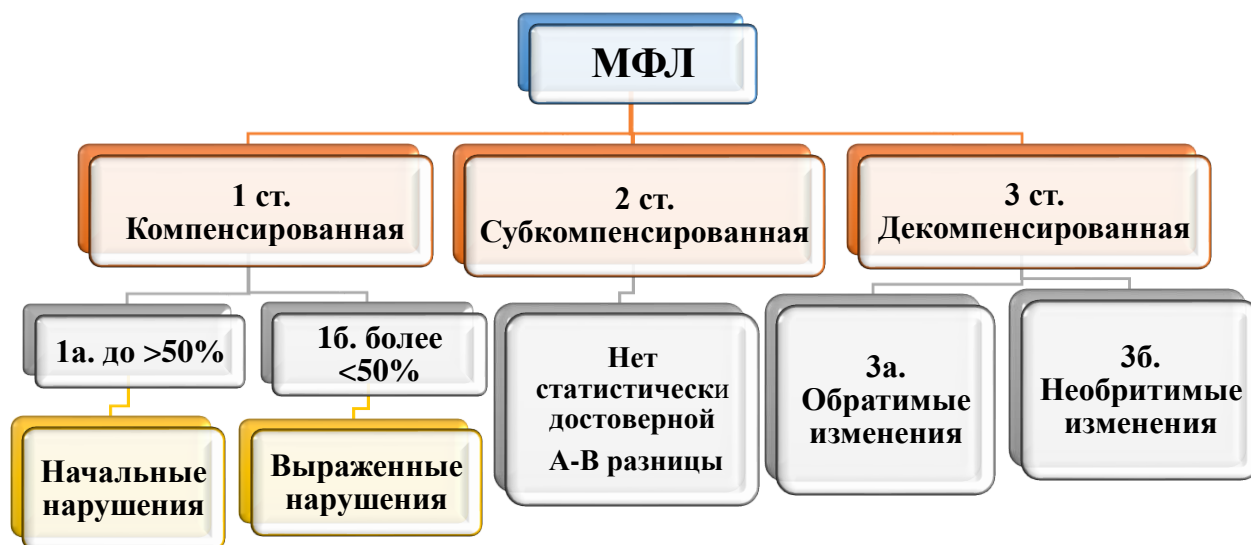
Выявлено, что легкие в 1 группе достаточно эффективно насыщают оттекающую артериальную кровь кислородом, В-А разница по показателям  $StO_2$ ,  $paO_2$  увеличилась на 2,1% и на 13,7% ( $p<0,01$ ) соответственно, в то же время  $PaCO_2$  снизилось на 8,2% ( $p<0,05$ ), т.е., несмотря на всю тяжесть патологии, у этих больных сохраняются компенсаторные механизмы.

Во 2 группе больных обнаружено, что компенсаторные возможности легких значительно снизились по сравнению с больными 1 группы, так как в оттекающей артериальной крови, несмотря на повышение исследуемых показателей, В-А разница, по данным  $StO_2$ ,  $paO_2$  увеличилась всего на 1,8% и на 14,2% ( $p<0,05$ ) соответственно, в то время как  $paCO_2$ , снизилось на 8,3%, т.е., несмотря на напряжение компенсаторных механизмов, в АК отмечается умеренная гипоксия, которая сказывается на работе других органов и систем.

В 3 группе больных отмечено усиление рассматриваемых процессов по сравнению с 1 и 2 группами больных с ТсХБП, осложненной ХСН, и в оттекающей от легких артериальной крови выявляется гипоксия (табл. 4.4).

Таким образом, проведенными исследованиями еще раз доказано, что легкие являются одним из центральных органов, регулирующих не только газообмен в организме, но и непосредственно гомеостаз (токсичность, гемостаз, реологию, КОС, электролиты, биологические активные вещества и др.) посредством механизмов метаболической системы, т.е. наличием детоксикационной, гипокоагулирующей, биологически - активной, реологической и др. способностями. Обнаруженным нами фактом является то, что у больных с ТсХБП, осложненной ХСН, в основе патогенеза развития и утяжеления патологии лежат нарушения метаболических и респираторных

функций легких, которые имеют стадийность нарушения, взаимозависимость и взаимно отягощающие механизмы.



**Рисунок 4.1. - Стадийность нарушения МФЛ у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сардечной недостаточностью**

У больных с ТсХБП, осложненной ХСН, выявляются 3 стадии нарушения МФЛ (рисунок 4.1): в 1 группе функциональное состояние МФЛ находится в стадии компенсации, протекающей в виде 1а начальных (нарушены до 50%) или 1б выраженных (нарушены более чем на 50%), что лабораторно проявляется улучшением показателей коагуляции, реологии, вязкости, КОС, газов крови и других параметров в оттекающей артериальной крови от легких, а также компенсированными сдвигами параметров общей и легочной гемодинамики, но все эти показатели гомеостаза снижены по сравнению с практически здоровыми людьми; во 2 группе функциональное состояние МФЛ находится в стадии субкомпенсации, что проявляется фактическим отсутствием влияния легких на показатели не только гемостаза, реологии на фоне развивающегося ДВС-синдрома, но также в недостаточной степени срабатывают механизмы БАЛ и плохо корригируются КОС и газы крови, что приводит к респираторной недостаточности и утяжелению этой категории больных как за счет основной патологии, так и развития синдром эндогенной интоксикации, смешанной гипоксии, микротромбообразования в легких,

нарушения легочной и общей гемодинамики; в 3 группе функциональное состояние МФЛ находится в стадии декомпенсации протекающей крови - 3а обратимые изменения или 3б необратимые изменения, что выражается декомпенсацией всех функций легких на фоне прогрессирующего ДВС-синдрома с коагулопатией потребления, выраженным повышением СДЛА и СрД ЛА, что, в свою очередь, негативно воздействует на систолическую и диастолическую функции левого и правого желудочков сердца и общие параметры гемодинамики, выраженной респираторной недостаточностью, плохо поддающейся корригирующей терапии смешанной гипоксии и крайне тяжелому состоянию этих больных. Анализ этих больных в зависимости от исхода показал, что при 3а стадии возможен благоприятный исход, при 3б отмечается неблагоприятный прогноз с летальным исходом.

Выявленные патогенетические механизмы в утяжелении больных при ТсХБП, осложненной ХСН, требуют особого подхода как в выявлении этих нарушений, так и включении в КИТ поэтапного лечения МФЛ у этого особого контингента.

## **ГЛАВА 5. КОМПЛЕКСНАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Многочисленными исследованиями доказано, что ХБП является экстракардиальным фактором повреждения миокарда и, согласно современным представлениям, непрерывного развития сердечно-сосудистых заболеваний, может являться причиной развития и прогрессирования ХСН.

Обеспечение и длительное поддержание качественной жизни больных со стойкой утратой функции почек - сложная и многогранная задача, которая значительно усугубляется при возникновении осложнений в виде сердечно-сосудистой или другой органной недостаточности. Исходя из наличия проблем в этой области медицины, приняты международные, национальные и регионарные рекомендации по диагностике и лечению ХБП и ХСН: Рекомендации экспертов Рабочей группы по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов, Американской Ассоциации Сердца и Общества Специалистов по Сердечной Недостаточности (ОССН) Российского общества кардиологов (2012, 2016), Рекомендации по ХБП национального почечного фонда (KDOQI) и др. рекомендации ЕОК (2013).

### **5.1. Общие принципы лечения больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточности**

Несмотря на современные рекомендации и протоколы терапии больных с ХБП и ХСН, для этой коморбидной патологии стандарт пока еще не разработан, так как имеется многофакторность патогенеза, что представляет значительные трудности, зависит в основном от стадии заболевания и требует мультидисциплинарного подхода.

Современные принципы лечения сочетанной патологии ТсХБП и ХСН основаны по сути на 2 этапах: это додиализная консервативная КИТ и ЗПТ с фармакологической поддержкой. Оба этих этапа характеризуются воздействием на патогенетические механизмы, заключенные в активизации симпатико-

адреналовой (адреналин и норадреналин), гипофизарно-надпочечниковой (натрийуретический фактор и др.) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС - ангиотензин II, альдостерон) систем.

Последние первоначально срабатывают в виде компенсаторного механизма для поддержания СВ и уровня артериального давления в условиях нарушенной сократительной способности миокарда, а в последующем трансформируются в гиперактивацию, приводя к нейрогуморальной активации, гипертрофии миокарда и дилатации полостей сердца на фоне прогрессирующей ХБП.

Эти процессы непосредственно запускают проферментно-ферментные комплексы и каскады – комплементы, свертывание, фибринолиз и образование кининов с развитием эндотелиальной дисфункции и фактическую дезорганизацию главных защитных систем организма, обеспечивающих клеточный и гуморальный гомеостаз организма.

В наших исследованиях у больных с ТсХБП, осложненной ХСН, мы выявили дополнительно некоторые патогенетические, взаимосвязанные и взаимно отягощающие механизмы функционального состояния МФЛ, степень легочной гипертензии, дисбаланс гомеостаза, нарушения систолической и диастолической функции левого и правого предсердия и желудочков сердца, что также непосредственно связано с объемом суточного диуреза (остаточной функцией почки), представленных на рисунке 5.1.

Необходимо отметить, что у данной категории больных при проведении патогенетической, базисной и симптоматической терапии существуют взаимно исключающие или отягощающие механизмы при использовании медикаментозных препаратов, частое их нефротоксическое действие, проблема подбора терапевтической дозы, фармакокинетики, динамики, экскреции, связанные как с почечной, так и сердечной дисфункциями.

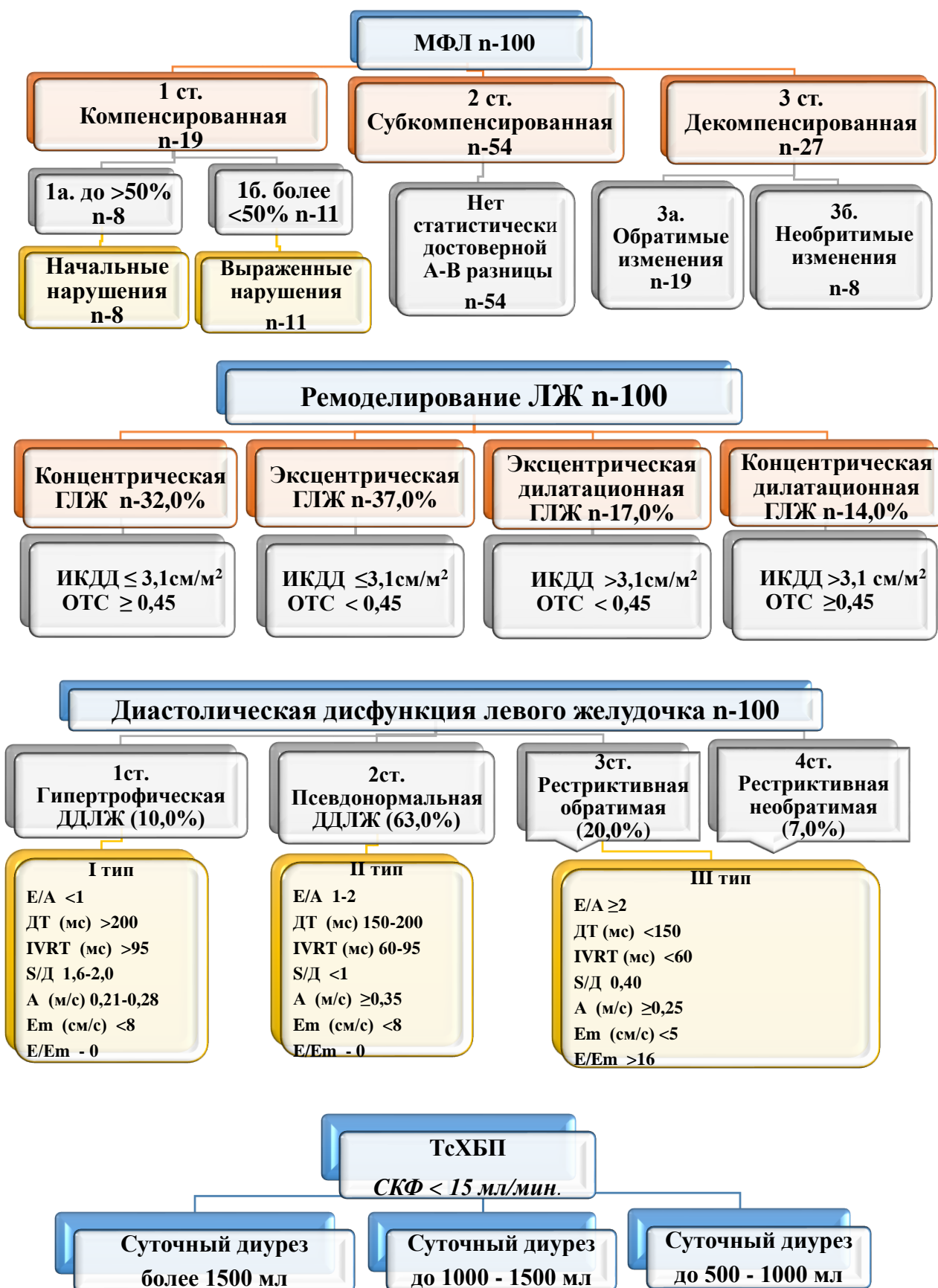


Рисунок 5.1. - Варианты ремоделирования ЛЖ, типы диастолической дисфункции ЛЖ и стадийность нарушения МФЛ



ИАПФ, необходимые при ХСН, назначают с осторожностью при снижении КФ менее 30 мл/мин, уменьшение экскреции некоторых антибиотиков ведет не только к повышению их концентрации в плазме, но и уменьшению в моче, что снижает лечебный эффект.

Консервативная додиализная - терапия больных ТсХПБ, осложнённой ХСН, включает мероприятия, направленные на нормализацию параметров гомеостаза (гемостаза, водно-электролитного баланса, КОС, белкового дисбаланса и др.); стабилизацию гемодинамики, артериального давления, ОПСС, СВ, макро- и микроциркуляции; коррекцию анемии и гипоксии смешанного генеза; назначение рациональной диеты с расчетом энергетического баланса; профилактику и борьбу с инфекцией; выведение токсичных веществ и стимуляцию естественных защитных детоксицирующих систем, в том числе МФЛ, и др.

Особенностью лечения этой категории больных является обязательный учет клинического течения, стадии и тяжести ХСН, особенно при снижении ФВ менее 40%, а также устранение/уменьшение влияния причинного фактора и основной патологии, приведших к ТсХПБ.

Согласно рекомендациям лечения больных с ХСН, в качестве основных средств мы использовали 4 группы препаратов: ИАПФ, петлевые и тиазидные диуретики, бета-адреноблокаторы, сердечные гликозиды, также по особым показаниям - блокаторы рецепторов АТ II или альдостероновых рецепторов, прямые вазодилататоры и негликозидные средства.

Ингибиторы АПФ (каптоприл - начальная доза 6,25 мг 2-3 раза в день с постепенным увеличением до 25-50 мг 2-3 раза в день; эналаприл - начальная доза 2,5 мг с постепенным повышением до 10 мг 2 раза в день, макс. доза 40 мг/сут., лизиноприл - нач. доза 2,5 мг с постепенным повышением до 10-20 мг, однократно в сутки; рамиприл - нач. доза 1,25 мг/сут с постепенным повышением до 5 мг 2 раза в сутки, макс. доза - 20 мг/сут; периндоприл - нач. доза - 2 мг, оптимальная - 4 мг и максимальная - 8 мг, 1 раз в сутки; квинаприл - нач. доза 5 мг 2 раза в сутки с постепенным повышением до 20 мг/сут.)

занимают первую позицию среди лекарственных препаратов, используемых в лечении ХСН. Однако при ТсХБП их мы использовали крайне осторожно, в основном, при бессимптомной и клинически выраженной дисфункции ЛЖ, в связи с их способностью улучшать прогноз у этих больных за счет снижения образования вазоконстриктора ангиотензина II, приводящего к снижению активности симпатической нервной системы, РААС и антидиуретического гормона, а также вазодилатирующего, диуретического эффектов, ослабления симптомов с клиническим улучшением состояния и самочувствия.

Как правило, ИАПФ мы комбинировали с бета-адреноблокатором, а при наличии симптомов и признаков задержки жидкости - с диуретиком с целью поддержания баланса натрия и снятия периферических отеков, а также застоя в легких. Необходимо отметить, что применение ИАПФ повышало риск развития азотемии у более 23% наблюдаемых нами больных, т.е. отмечалось значимое повышение креатинина крови. У более 30,5% возникала гиперкалиемия на фоне начального повышенного содержания калия в плазме, что провоцировало нарушения внутрисердечной проводимости. У 18,2% больных появлялся тяжелый сухой кашель. Эти осложнения после приема ИАПФ были основной причиной прекращения использования этой группы препаратов. Как альтернативу, мы использовали блокаторы рецепторов АТ II или комбинацию нитратов в высоких дозах и гидралазина. У больных ТсХБП, осложнённой ХСН, применение гипотензивных препаратов требует особого, более частого контроля, особенно в первые дни терапии. Также, нами при назначении ИАПФ было взято во внимание наличие двухстороннего стеноза почечных артерий как противопоказание к их назначению.

Особое место в лечении ХСН отводится диуретикам, поскольку они позволяют эффективно контролировать задержку жидкости в организме при консервативном лечении ХСН, за счет механизмов, связанных со снижением реабсорбции воды и натрия в почечных канальцах, увеличением диуреза, снижением ОЦК, венозного возврата крови в правые отделы сердца

(преднагрузка), а также уменьшением отеков и застойных явлений во внутренних органах.

Необходимо отметить, что применение диуретиков из-за почечной дисфункции и наличия остаточной функции выработки мочи при ТсХБП противопоказано или ограничено, так как у больных этой категории отмечается или достаточный суточный объем мочи (сниженный до 1000 мл) или вообще олигоанурия, что оказывает выраженное влияние на клинические проявления ХСН.

Несмотря на положительные эффекты диуретиков, необходимо отметить и их отрицательные свойства. Так, они активируют нейрогормоны РААС и вызывают электролитный дисбаланс, осложняющийся частыми нарушениями ритма сердца. В связи с этим диуретики мы применяли в основном больным с ТсХБП, осложненной ХСН, имеющим клинические признаки задержки жидкости и натрия в организме, но при достаточном суточном объеме диуреза. В остальных случаях назначался гемодиализ с ультрафильтрацией.

Известно, что при ХСН и АГ отмечается выраженная активация симпатической нервной системы, которую можно значительно ослабить за счет основных механизмов действия бета-адреноблокаторов, направленных на поддержание функций сердца. Однако при ХБП имеются свои особенности вследствие ряда неблагоприятных факторов как со стороны сердечно-сосудистой системы, так и нарушения фильтрации и реабсорбции почек. Бета-адреноблокаторы использовались как часть комплексной терапии ХСН, так как они обладают незначительным отрицательным инотропным действием в начале фазы (снижение СВ), способностью уменьшать ЧСС и токсическое влияние катехоламинов, снижают потребление кислорода, улучшают диастолическое расслабление сердечной мышцы, что в последующем увеличивает сократимость миокарда и повышают ФВ ЛЖ.

Кроме этого, к основным эффектам бета-адреноблокаторов относятся блокирование процессов ремоделирования сердца (уменьшение гипертрофии миокарда и сокращение размеров полостей сердца, фиброза миокарда,

деградации коллагенового матрикса) и нормализация диастолической функции ЛЖ, антиаритмический и антифибрилляторный, сглаживание процессов реполяризации, снижение ишемии и гипоксии миокарда и др. Названные эффекты бета-адреноблокаторов способствуют нивелированию симптомов ХСН, улучшают клиническое состояние и общее самочувствие больных с этой патологией.

В основном, нами использовался бисопролол (нач. доза 1,25 мг в сутки, 1-3 недели, необходимо титрование до целевой дозы 5-10 мг в сутки) обладающий липо- и гидрофильными свойствами, положительным качеством также является два пути его выведения из организма. Лакрен (бетаксоллол) (нач. доза 5 мг в сутки, титрование до целевой дозы 20 мг в сутки), который характеризуется тремя основными фармакологическими свойствами: кардиоселективным бета-адреноблокирующим, слабым мембраностабилизирующим эффектом и отсутствием частичной агонистической активности, т.е. не проявляет собственного симпатомиметического действия и при этом не удаляется при гемодиализе.

Карведилол, как кардионеселективный бета-адреноблокатор, обладающий дополнительным альфа-блокирующим, вазодилатирующим, антиоксидантным и антипролиферативным действиями, способствующим снижению постнагрузки и облегчению опорожнения ЛЖ, применялся в начальной дозировке 6,25 мг в сутки, последующее титрование проводилось в течение 1-3 недель до целевого уровня- 50 мг в сут. Поскольку длительное назначение бета-адреноблокаторов в определенной степени приводит к нарушению липидного обмена, задержке жидкости и развитию отрицательного инотропного эффекта нами велся контроль за этими лабораторно-гемодинамическими параметрами.

В особых случаях, при появлении у больных признаков задержки жидкости мы считали целесообразным продолжить терапию бета-адреноблокаторами с одновременным повышением дозы диуретика. Но при выраженной декомпенсации по показаниям применяли в/в введение

негликозидных инотропных препаратов, при этом блокаторы временно отменяли до стабилизации состояния пациента.

Из негликозидных инотропных препаратов для кратковременной терапии сердечно-сосудистой недостаточности предпочтение отдавалось ингибитору фосфодиэстеразы милринону (нагрузочная доза - 50 мкг/кг или 0,05 мг/кг в течение 10 минут около 0,5 мкг/кг в минуту; поддерживающая доза - 0,375-0,75 мкг/кг от общей дозы 1,13 мкг/кг в сутки; длительность введения в зависимости от эффекта 48-72 часа, в зависимости от СКФ доза снижалась).

Кроме милринона, у больных с ТсХБП при тяжелой декомпенсации сердечной деятельности с целью повышения СВ и повышения диуреза нами краткосрочно применялись негликолизированные инотропные стимуляторы (допамин или добутамин) до стабилизации общего состояния.

Особое место в лечении ХСН у больных ХБП занимают сердечные гликозиды из-за их положительного инотропного и отрицательного хронотропного действия, влияния на нейрогормоны и способности модулирования барорефлекса.

В основном, по показаниям нами применялся дигоксин (стандартная суточная доза внутрь 0,25-0,375 мг, но доза снижалась в соответствии со СКФ), так как его положительное клиническое действие связано с выраженным инотропным и нейрогуморальным эффектами и наблюдается при использовании невысоких доз препарата, что улучшает клинический статус и симптоматические проявления. Учитывая вышеизложенное, сердечные гликозиды нами назначались пациентам с низкой фракцией выброса ЛЖ, при наличии тахикардии у них. В отдельных случаях, по мере повышения ФВ ЛЖ доза сердечных гликозидов постепенно уменьшалась вплоть до их отмены с переходом на бета-адреноблокаторы или алфа- и бета-адреноблокаторы.

Крайне редко у исследуемых больных из-за неправильного подбора дозы возникали дигиталисные нарушения сердечного ритма, которые купировались инфузией лидокаина (однократная болюсная доза 100 мл, в последующем

инфузия со скоростью 1-2 мг/мин) или кордарона (из расчета 5 мг/кг в течение 15-30 мин).

Одними из важных составляющих в терапии ХСН и АГ при ТсХБП являются блокаторы АТ II, которые имеют ряд преимуществ перед ИАПФ. Блокаторы АТ II (лозартан, козаар) (нач. доза 12,5 мг 1 раз в сутки, титруется с недельным интервалом (12,5 мг - 25 мг - 50 мг) до поддерживающей дозы 50 мг 1 раз в сутки) более избирательно и эффективнее подавляют активность РААС и не оказывают влияния на калликреин-кининовую и другие нейрогуморальные системы, а также лучше переносятся и дают меньше осложнений.

Больным ТсХБП, осложненной ХСН, очень редко применялись периферические вазодилататоры - нитраты (нитросорбид по 10-20 мг 2-3 раза в сутки, препараты длительного действия 20-40 мг 1-2 раза в сутки) и гидралазин (адельфан - гидралазин по 10 мг + резерпин по 0,1 мг + гидрохлортиазид 10 мг. нач. доза - 20-50 мг 3-4 раза в сутки, далее индивидуальный подбор - максимально по 100 мг 3-4 раза в день) при необходимости получения сосудорасширяющего эффекта на периферические артерии. Нитраты нами применялись также с целью уменьшения преднагрузки, повышения толерантности к физической нагрузке больных с проявлениями коронарной недостаточности.

Таким образом, изучение фармакологических методов лечения показало, что предпочтительными для больных с ТсХБП, осложненной ХСН и артериальной гипертензией, являются комбинации ИАПФ или БРА II, так как они обладают кардио- и ренопротективными свойствами. ИАПФ и БРА II хорошо сочетаются с мочегонными и антагонистами кальция недигидроперидинового ряда (верапамил) и дегидроперидинового ряда (амлодипин, коринфар ретард), но их использование ограничено остаточной функцией почек.

Очень часто многие больные нуждаются в комбинированной гипотензивной терапии, и выбор препаратов следует осуществлять в

зависимости от типа гемодинамики, ФВ ЛЖ, СКФ, наличия остаточной функции клубочковой фильтрации и реабсорбции, степени легочной гипертензии, а также учёта сопутствующих заболеваний.

Особое внимание у этого контингента больных необходимо уделять гиперлипидемии, которая ухудшает прогноз не только почечного, но и сердечного заболевания, что требует динамической оценки липидного профиля (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды). В связи с этим нами в лечение включались нефропротективные препараты - ингибиторы ГМКoA-редуктазы, статины, нормализующие липидный спектр, оказывающие антипротеинурическое действие и снижающие риски развития осложнений: розувастатин, аторвастатин, симвастатин, ловастатин - по 10-20 мг в сутки, при необходимости доза повышалась, что приводило к уменьшению уровня общего холестерина в сыворотке крови, ЛПНП, величине суточной протеинурии, но не влияло непосредственно на СКФ почек. Учитывая последние рекомендации нами в основном назначались препараты - статины группы розувастатина.

В основную стратегию лечения ТсХБП, осложненной ХСН, на додиализном этапе входят также коррекция анемии, артериальной гипертензии, фосфорно-кальциевого обмена, сбалансированной диеты.

Так как анемия у этих больных рассматривается как предиктор риска сердечно - сосудистой смертности, ремоделирования ЛЖ, гипоксии смешанного генеза и других осложнений, то нами проводилась ее коррекция с особой осторожностью, так как даже сравнительно невысокие уровни Hb сопровождаются ухудшением почечного и кардиоваскулярного прогноза. Коррекция проводилась в основном эритропоэтином и препаратами железа.

Нами применялись эпоэтин - альфа / эпоэтин - бета (2-4 тыс Ед п/к через день до достижения целевого Hb более 110 г/л), а также стимуляторы эритропоэза мирцера (тыс Ед п/к раз в месяц). Необходимо отметить, что у определенной части больных лечение препаратами эритропоэтина оказалось неэффективным в виду дефицита железа абсолютной или относительной, что потребовало дополнительного назначения препаратов железа в той или

иной форме (внутрь или парентеральным введением: венофер, космофер, лактат железа, фумарат железа, сульфат железа и др.) в зависимости от степени его дефицита. Комбинированное применение эритропоэтина и препаратов железа показало значительное улучшение систолической функции ЛЖ, кислородо-транспортной функции крови, снижение уровня гипоксии, а также торможение прогрессирования снижения СКФ у этих больных с улучшением остаточной функции почек.

Кроме этого, немаловажное значение в коррекции анемии и метаболизма имеет своевременное назначение водорастворимых витаминов (фолиевая кислота или витамин В<sub>12</sub>). Назначались эти препараты в основном парентерально в связи с плохой усвояемостью и длительно под контролем уровня ретикулоцитов и, соответственно Нб, содержания витамина В<sub>12</sub> и фолевой кислоты в крови.

Важным компонентом при проведении терапии больных с ТсХПБ является диета с ограничением потребления белка для уменьшения продукции мочевины и креатинина, а также замедления процессов заболевания. Нашим больным на додиализном этапе диета (с содержанием 20-25г белка) назначалась из расчета 0,3г на кг массы тела. При этом около 50% потребности организма старались восполнить белком высокой биологической ценности (яйца, рыба и морепродукты, мясо животных обезжиренное, птица, молочные продукты и др. или соевого - Сунпро - 760/Protein Technologies International) с калорийностью не менее 2500 ккал/сутки) с включением в рацион эссенциальных аминокислот (кетостерил по 3-4 таблетки во время приема пищи 3-4 раза в сутки).

На диализном этапе больным с ТсХБП, осложненной ХСН, мы рекомендовали более физиологичную, энтеральную нутриционную поддержку безбалластную пептидную диету с низким содержанием электролитов и жиров («Summed renal» (Fresenius)). Суточная доза жидкости при разведении этой питательной смеси составляет 1-1,2 л. При стабилизации трофического статуса у этих больных использовалась олигомерная пептидосодержащая питательная смесь «Nephromin» (Polfa).



Известно, что на каждом сеансе гемодиализа происходит потеря более 6г аминокислот. В связи с этим у истощенных больных мы использовали парентеральную нутриционную поддержку «Аминостерилом КЕ Нефро» (медленно в/в на протяжении всего сеанса гемодиализа), что значительно улучшает соматический и трофический статусы.

Также существенную роль на додиализном этапе играло рациональное использование диеты в сочетании с сорбентами, что в ряде случаев позволяет увеличить суточную дозу белка без соответствующего увеличения продуктов азотемии.

Так как при уремии за сутки в просвет кишечника выделяется до 2г фосфатов, 2,9 г креатинина, и 2,5г мочевой кислоты, 70г мочевины и других токсичных компонентов в виде МСМ, олигопептидов высокой массы, то применение сорбентов (энтеродеза по 5г 3-4 раза в день за 1,5-2 часа до еды; полифана по 5г 3-4 раза в день за 1,5-2 часа до еды, полипепфана, микросорба П и полисорба по 5г 3-4 раза в день за 1,5-2 часа до еды) в комбинации с очистительными клизмами значительно снижало проявления интоксикации.

При выявлении у больных повышенного катаболизма белков применялись ингибиторы протеолитических ферментов (гордокс по 300-500 тыс.ед. или контривен по 30-50 тыс.ед. в/в). Определенный эффект при катаболизме и уремической кардиопатии приносят также анаболические стероиды (ретаболил по 1 мл в/м 1 раз в 3-5 дней), нестероидные анаболические вещества, витамины группы В и др.

Нарушения минерального обмена, гиперкалиемия связаны с уменьшенным клиренсом и снижением СКФ, а также у пациентов при приеме ИАПФ/БРА II, НПВП или калийсберегающих диуретиков. Гиперкалиемия в плазме непосредственно сопровождается метаболическим ацидозом. Ограничение белка помогает при умеренном ацидозе, но при выраженном требуется коррекция гидрокарбонатом натрия по 3 - 9г/сутки, а в острых ситуациях в/в введение 4,2% раствора, рассчитанного по дефициту буферных оснований ( $8,4\% \text{NaHCO}_3 = 0,2 \times \text{масса тела больного} \times \text{-BE}$ ).

Необходимо отметить, что проведенные исследования МФЛ, в частности по их буферной активности, показали, что метаболический ацидоз достаточно эффективно компенсируется легкими. В связи с этим гидрокарбонат натрия

рекомендуется применять по дефициту оснований, выявленному в артериальной крови. Также как при нарастающей гиперкалиемии производится инфузия кальция на физиологическом растворе в/в в дозе 2 г в виде 10% раствора глюконата кальция каждые 2-3 часа. Снижению гиперкалиемии также способствует прием ионообменной смолы по 40 - 80 мг/сутки, которую можно комбинировать с сорбитом, вызывая управляемую диарею.

При нарастании гиперкалиемии более 6,5-7ммоль/л после подтверждения электрокардиограммы проводился экстренный гемодиализ.

В терапии дисбаланса кальция и фосфора применялись препараты, воздействующие на минеральный обмен в костной ткани: кальцимитетики - цинакальцет; энтеросорбенты - лантана карбонат; активаторы рецепторов витамина D - парикальцитол и др. Также существенная роль в этом процессе принадлежала стратегии уменьшения содержания фосфора в диете, также как и препаратов, препятствующих его всасыванию, что способствовало более длительному сохранению остаточной функции почек.

Негативным фактором при ТсХПБ, осложненной ХСН, является артериальная гипертензия, поэтому адекватный ее контроль занимает особое место у этих больных, так как фармацевтические препараты при почечной и сердечной дисфункции могут иметь как нефро-, кардипротективное действия, а также различные отрицательные эффекты. Необходим суточный динамический контроль артериального давления в пределах < 130/80 мм рт.ст., уменьшение в суточной моче уровня протеинурии/микроальбуминурии. В таких случаях, учитывая наличие протеинурии/микроальбуминурии, выбор оставался на ИАПФ или АРА II с внепочечным путем элиминации, но более эффективна их комбинация с антагонистами кальция.

Не надо забывать про фитотерапию настоями и отварами трав, улучшающими микроциркуляцию и обладающими мочегонным эффектом (кукурузные рыльца по 1 столовой ложке 4-6 раз в день перед едой, листья березы по 1-3 столовых ложек 5-6 раз, листья брусники по 1 столовой ложке 3-4

раза в день, листья ортосифона по  $\frac{1}{2}$  стакана за 30 мин. до еды 2 раза в день, листья толокнянки по 1-2 стол. ложки 3 раза в день и др.).

При тяжелой, рефрактерной к лечению артериальной гипертензии и сердечной недостаточности бета-адреноблокаторы следует назначать с осторожностью, сочетая их с сердечными гликозидами.

ТсХБП с ХСН часто осложняется инфекционными заболеваниями, что требует проведения антибактериальной терапии, но многие из антимикробных препаратов имеют различные негативные эффекты в виде кардиопульмонального, нефротоксического, нейротоксического, ототоксического, гастроинтестинального и др., проявляют искаженное терапевтическое действие и вызывают гемодинамические расстройства со снижением функции почек и сердца.

Необходимо отметить и другие сложности применения антибиотиков, так как у больных в ТсХПБ период полувыведения большинства антибиотиков снижается в несколько раз, при этом во время диализа их концентрация в крови снижается за счет осаждения на диализаторе. У многих антибиотиков отмечается низкий индекс между терапевтической и токсической дозой, а также накопление их в тканях (например, в корковом веществе - аминогликозиды и цефалоспорины).

Антибиотики, в основном, назначались при острой необходимости, после определения флоры и чувствительности с обязательным учетом путей их выведения, возможных побочных эффектов и токсичности, а также возможности возмещения после диализа.

Аминогликозиды (гентамицин и др.) фактически нами не применялись, так как они могут вызвать снижение функции почек, неврит слуховых нервов и нервно-мышечный блок. Тетрациклины также не использовались в связи с замедлением их элиминации, усугублением азотемии и усилением ацидоза, что требует уменьшения их дозы на  $\frac{1}{3}$ , вследствие чего теряется терапевтический эффект.

При инфекции мочевых путей, локальных бактериальных инфекциях предпочтение отдают цефалоспорином или пенициллиновому ряду, которые

секретируются канальцами и обладают небольшой токсичностью, даже при значительной аккумуляции в плазме.

Таким образом, у исследованных нами больных с ТсХБП, осложненной ХСН, отмечалось поражение не только функции почек, сердца, но и непосредственно легких от компенсированных до декомпенсированных стадий. Этот факт требовал особого патогенетического подхода в разрешении данной проблемы, так как стандартные методы лечения не включали эти моменты, но при этом имелась насущная необходимость в их коррекции, что выражалось в индивидуальном персонализированном подходе к каждому больному с учетом состояния МАЛ.

Несмотря на применение стандартной интенсивной консервативной терапии, у этих больных не всегда удавалось добиться стойкого положительного эффекта. Поэтому мы широко применяли методику коррекции МФЛ, разработанную на кафедре эфферентной медицины и интенсивной терапии ГОУ ИПОвСЗ РТ.

Во - первых, при наличии у больных нарушений МФЛ (ГФЛ, РФЛ,ДФЛ, БАЛ и др.) в субкомпенсированных и декомпенсированных стадиях, даже без клинических проявлений дыхательной недостаточности, для профилактики и лечения этих нарушений использовали гелиокислородную терапию в смеси, содержащей 70% гелия и 30% кислорода по методике, разработанной М.К. Муродовым и А.А. Аминовым (рационализаторское предложение №701 и 703, принятое ВОИР ТГМУ им. Абуали ибни Сино от 20/04-85 г.).

Во-вторых, с целью коррекции ГФЛ, РФЛ, возникших осложнений в виде локального в легких микротромбоза, микроциркуляции, а также местного воздействия на адгезию и агрегацию тромбоцитов, связывания гистамина, серотонина и адреналина на эндотелии в легких, применялась ингаляция гепарина (ультразвуковым аппаратом UsI-50 производили ингаляцию аэрозольных частичек, размером не превышающих 5-10 мкм, 2 раза в сутки, гепарин разводили дистиллированной водой 1:4) в суточной дозе: 150-200

ЕД/кг при компенсированной стадии; 300-500 ЕД/кг при субкомпенсированной; 500-750 ЕД/кг при декомпенсированной стадии).

В-третьих, для профилактики и коррекции эндотелиальной дисфункции легочных сосудов, вазодилатации при легочной гипертензии, местного антиоксидантного, мембраностабилизирующего и антигипоксического эффектов, улучшения микроциркуляции и метаболизма в эндотелии легких также применяли ультразвуковое распыление аргинина на аэрозольных частичках, размером не превышающим 5-10 мкм, 2 раза в сутки в промежутках «терапевтического окна» после ингаляции гепарина по вышеуказанной методике.

При стадиях суб- и декомпенсации БАЛ, интерстициальном отеке легких, при некорректирующейся гиперкалиемии в КИТ включались методы экстракорпоральной детоксикации - гемодиализ, изолированная ультрафильтрация или их комбинация.

Необходимо отметить, что, согласно международным рекомендациям по диагностике и лечению ХБП, при снижении СКФ менее 15 имеются показания к проведению заместительной почечной терапии, т.е. программного гемодиализа и последующей трансплантации почки, так как они остаются основными методами поддержания качественной жизни этой категории больных.

Как показали проведенные исследования, у больных с ТсХБП, осложненной ХСН, клиническое течение патологии зависит не только от снижения СКФ, но и клубочковой реабсорбции, остаточной функции и количества суточной мочи. Имеются 3 категории пациентов с ТсХБП, у которых суточный объем мочи более 1500 мл, у части этих больных - 1000-1500 мл и у некоторых - 500-1000 мл и менее, что приводит к задержке жидкости, пред- и постнагрузке, снижению систолической функции и развитию легочной гипертензии, разным типам диастолической дисфункции левого и правого желудочков сердца.

В связи с вышеуказанными причинами ЗПТ методом гемодиализа требуется подбор методики и особых корректив в лечении этой сложной категории больных.

При ТсХБП, осложненной ХСН, в 1 группе при ФВ в более 50% проводился низкопоточный гемодиализ (НГД), во 2 группе при ФВ в 40-50% - низкопоточный высокоэффективный гемодиализ (НВГД), в 3 группе при ФВ в 30-40% - высокопоточный гемодиализ (ВГД). Так как у этих больных в зависимости от степени ХСН имеются застойные явления в легких, интерстициальный отек, что также часто сопровождается асцитом, перикардитом, плевритом или анасаркой, то ГД осуществлялся в режиме ультрафильтрации в зависимости от объема эксфузируемой жидкости.

Для подбора должной ультрафильтрации измерялась масса тела до, после и в течение процедуры ГД, подбор диализатора осуществляли по данным, представленным в таблице 5.1, также процесс ультрафильтрации контролировался волюметрическим процессором, имеющимся в комплектации аппарата гемодиализа.

**Таблица 5.1. - Подбор диализатора по требуемой ультрафильтрации для удаления объема жидкости**

<b>Объем УФ</b>	<b>Коэффициент УФ диализатора</b>
<500 мл/час	<3,0
500-1000 мл/час	3,0-4,0
>1000 мл/час	4,0-5,0

Примечание: по методу Д. Даугирдас

Гемодиализ проводился (аппарат фирмы Фрезениус «4008 Н») артерио-венозным доступом со скоростью кровотока от 150 до 600 мл/мин, с учетом рециркуляции ( $265 \pm 10$  мл/мин), а диализная жидкость - 500-800 мл/мин в зависимости от вида диализа (табл. 5.1). Уровень проводимости диализного раствора (от 132 до 142 ммоль/л), продолжительность бикарбонатного гемодиализа составляли 3,5 - 4 часа.

Подбор диализаторов осуществлялся также в зависимости от вида ГД из полисульфона фирмы Фрезениус: для НГД - низкопоточный (low flux) F6-8; для

НВГД - низкопоточный (low flux), с высоким коэффициентом массопереноса (high KoA) F6-8 HPS; для ВГД - высокопоточный (high flux) HF60-70LS, которые отличаются коэффициентом массопереноса, клиренсом веществ и коэффициентом ультрафильтрации (табл. 5.2).

**Таблица 5.2. Характеристика диализаторов и методов гемодиализа**

Показатель	НГД	НВГД	ВГД
Диализатор и Мембрана	Низкопоточный (low flux) F6-	Низкопоточный (low flux), высокий коэффициент массопереноса (high KoA) F6HPS	Высокопоточный (high flux) HF60LS
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Клиренсы веществ по молекулярной массе, мл/мин</b>			
Мочевина (60 Д),	< 180	> 183	> 185
Креатинин (113 Д)	< 164	> 167	> 172
Фосфаты (136 Д)	< 123	> 140	> 168
Витамин В <sub>12</sub> (1355Д)	<60	80	> 110
Инсулин (5200 Д)	< 25	25-50	>50
<b>Коэффициенты</b>			
УФ, мл/ч мм рт.ст.	5,5	8,5	33
Масса переноса (KoA)	< 700	> 700	> 700
<b>Общие характеристики диализатора</b>			
S поверхности, м <sup>2</sup>	1,3	1,3	1,3
V заполнения, мл	82	82	82
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Скоростные характеристики метода ГД</b>			
Sp перфузии, мл/мин	150-300	150-300	400-600
T перфузии, мин	210-300	180-240	150-180

**Примечание:** По данным производителя аппарата фирмы Фрезениус «4008 Н»

Антикоагуляция при проведении гемодиализа осуществлялась гепарином (5-10 тыс. Ед) или фраксипарином (200 АХаСУ/кг в зависимости от массы тела и уровня Ht гематокрита) по стандартной схеме однократного болюсного

введения, по мере необходимости дополняли дробными дозами или проводилось титрование (фраксипарин по 50 АХаСУ/кг).

По стандартной общепринятой методике Даугердас до и после гемодиализа проводился забор крови для исследования.

## **5.2. Функциональное состояние кровообращения у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточности, после комплексной интенсивной терапии**

При поступлении у больных ТсХБП, осложненной ХСН, во всех группах выявлялись выраженные нарушения параметров общего кровообращения, прогрессирующие от 1 к 3 стадии, от субкомпенсированной до декомпенсированной. Практически у всех выявлялись структурно-функциональные нарушения, ремоделирование: у 32,0% концентрическая ГЛЖ, у 37,0% эксцентрическая ГЛЖ, у 17,0% эксцентрическая дилатационная, у 14,0% смешанная или концентрическая дилатационная.

В то же время у больных выявлена ДД ЛЖ: I гипертрофическая - 10,0%; II псевдонормальная - более 63,0% случаев, III рестриктивный тип с обратимой ДД ЛЖ - у 20,0% и с необратимой рестрикцией - 7,0%. На додиализном этапе также выявляются нарушения легочного кровообращения и легочная гипертензия от умеренной до выраженной степени, преобладающие во 2 и 3 группах. Эти нарушения напрямую влияют на структурно-функциональное состояние ПЖ и параметры общей гемодинамики.

Изучение показателей общей, легочной гемодинамики и систолической функции ЛЖ после КИТ с НГД у 1 группы больных с ТсХБП, осложненной ХСН, показаны в таблице 5.3.

В 1 группе КИТ с НГД положительно повлияла практически на все показатели общей и легочной гемодинамики.



**Таблица 5.3. - Показатели общей, легочной гемодинамики и систолической функции левого желудочка после комплексной интенсивной терапии с низкопоточным гемодиализом у 1 группы больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью**

Показатель	% в контрольной группе	% показателей до лечения	После КИТ+НГД	P
<b>Показатели общей гемодинамики</b>				
ЧСС, уд. в мин	68,3±1,2	86,0±1,5	80,3±2,5	>0,05
	17,6%	6,6%		
СВ, л/мин	4,9±1,0	4,7±0,7	4,8±0,8	> 0,05
	2,0%	2,1%		
УО, мл	71,6±1,2	55,3±1,5	61,9±1,6	<0,05
	14,9%	10,1%		
САД, мм рт.ст.	121,1±2,3	147,5±2,8	122,3±3,1	<0,001
	1,0%	17,1%		
ДАД, мм рт.ст.	80,5±1,7	105,4±2,1	80,5±2,7	<0,001
	0%	23,6%		
СДД, мм рт.ст.	93,2±1,5	123,8±2,4	92,3±2,2	<0,001
	1,0%	25,4%		
ОПСС, дин×с×см <sup>-5</sup>	1518,0±66,5	2103,2±88,1	1500,1±54,3	<0,001
	1,2%	28,7%		
СИ, л/мин/см <sup>2</sup>	2,9±0,3	2,8±0,2	2,9±0,2	<0,001
	0,5%	3,6%		
<b>Систолическая функция ЛЖ</b>				
КДО, мл	98,5±2,6	128,5±3,2	112,6±3,1	<0,001
	14,3%	12,4%		
КСО, мл	47,5±1,7	48,2±1,4	50,3±1,6	>0,05
	5,9%	4,4%		
ФВ %	55,9±2,3	50,9±2,2	54,8±2,0	>0,05
	1,6%	11,6%		
<b>Показатели легочной гипертензии</b>				
СДЛА, мм рт. ст.	20,5±1,5	36,4±1,8	28,1±1,3	<0,001
	37,0%	22,8%		
Срд ЛА, мм рт. ст.	16,2±1,3	27,3±1,2	21,5±1,4	<0,01
	32,7%	21,2%		
АТ/ЕТ	0,40±0,02	0,35±0,01	0,38±0,02	>0,05
	5,0%	8,6%		

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по T- критерию Вилкоксона).

Показатели СД, ДД и СДД после КИТ значительно стабилизировались

по сравнению с этими же данными при поступлении, снизились: на 17,1% ( $p < 0,001$ ), на 23,5% ( $p < 0,001$ ) и на 25,4% ( $p < 0,001$ ) соответственно (табл. 5.3).

Вследствие проведенной КИТ после ультрафильтрации жидкости, стабилизации электролитного баланса и буферной емкости крови, элиминации низкомолекулярного спектра токсических веществ нормализовался ОЦК и значительно улучшилась микроциркуляция на фоне гипокоагуляции СВК и ОАК, ЧСС снизилась на 6,6%, ОПСС на 28,7% ( $p < 0,001$ ), увеличился УО на 10,1% ( $p < 0,05$ ), а также отмечалась тенденция повышения СВ на 2,1% и СИ на 3,6%. Выявляется достоверное повышение систолической функции ЛЖ вследствие повышения ФВ на 11,6%, снижение КДО на 12,4% ( $p < 0,001$ ) и тенденция повышения КСО на 4,4% (табл. 5.3).

КИТ в сочетании с НГД также положительно повлияла на показатели легочной гемодинамики: СДЛА и СрД ЛА статистически достоверно уменьшились на 22,8% ( $p < 0,001$ ) и на 21,2% ( $p < 0,01$ ) соответственно, также отмечалась выраженная тенденция повышения АТ/ЕТ на 8,6%, что являлось причиной улучшения показателей левого и правого желудочков сердца и у большинства больных кровоток ЛЖ поменялся на обструктивный или псевдонормальный.

Необходимо отметить, что, несмотря на улучшение показателей общей и легочной гемодинамики, после КИТ в сочетании с НГД, по сравнению с данными контрольной группы, остаются незначительно повышенными ЧСС на 17,6%, сниженными УО на 14,9%, КДО на 14,3%, так как срабатывают активно работающие компенсаторные механизмы в связи с изменениями параметров осмолярности крови и интерстиция, а также процессов диффузии и массопереноса из сосудистой системы и интерстициального пространства, что требует дополнительного времени и повторных процедур диализа.

Показатели общей, легочной гемодинамики и систолической функции ЛЖ после КИТ в сочетании с НВГД у 2 группы больных с ТсХБП, осложненной ХСН, представлены в таблице 5.4.

**Таблица 5.4. - Показатели общей, легочной гемодинамики и систолической функции левого желудочка после комплексной интенсивной терапии с низкопоточным высокоэффективным гемодиализом у 2 группы больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью**

Показатель	% в контрольной группе	% показателей до лечения	После КИТ+НВГД	P
<b>Показатели общей гемодинамики</b>				
ЧСС, уд. в мин	68,3±1,2	103,0±4,3	85,7±3,8	<0,05
	25,5%	16,8%		
СВ, л/мин	4,9±1,0	4,5±0,7	4,2±0,7	>0,05
	14,3%	6,7%		
УО, мл	71,6±1,2	44,5±1,5	49,5±2,1	<0,01
	30,9%	11,2%		
САД, мм рт.ст.	121,1±2,3	168,9±3,2	132,5±2,8	<0,001
	9,4%	21,5%		
ДАД, мм рт.ст.	80,5±1,7	118,2±2,7	92,1±3,1	<0,001
	14,4%	22,1%		
СДД, мм рт.ст.	93,2±1,5	132,0±6,3	103,0±3,9	<0,001
	10,5%	22,0%		
ОПСС, дин×с×см <sup>-5</sup>	1518,0±66,5	2341,2±86,3	1895,1±72,3	<0,001
	24,8%	19,1%		
СИ, л/мин/см <sup>2</sup>	2,9±0,3	2,6±0,3	2,5±0,5	>0,05
	13,8%	3,8%		
<b>Систолическая функция ЛЖ</b>				
КДО, мл	98,5±2,6	150,1±2,9	126,7±3,1	<0,001
	28,6%	15,6%		
КСО, мл	47,5±1,7	63,4±1,3	50,1±1,6	<0,001
	5,5%	21,0%		
ФВ, %	55,9±2,3	44,1±2,0	47,3±2,1	>0,05
	15,4%	7,3%		
<b>Показатели легочной гипертензии</b>				
СДЛА, мм рт. ст.	20,5±1,5	40,2±2,1	32,4±2,0	<0,05
	58,0%	19,4%		
СрДЛА, мм рт. ст.	16,2±1,3	33,2±0,6	26,3±0,5	<0,001
	62,3%	20,8%		
АТ/ЕТ	0,40±0,02	0,33±0,02	0,37±0,01	>0,05
	7,5%	12,1%		

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по T- критерию Вилкоксона).

Во 2 группе КИТ с НВГД также, как и у больных 1 группы, положительно повлияла практически на все показатели общей и легочной гемодинамики, но в связи с тяжестью ХСН эти параметры оставались в зоне видимой патологии, по сравнению с контрольной группой (табл. 5.4).

Параметры СД, ДД и СДД после КИТ значительно улучшились и стабилизировались по сравнению с данными при поступлении и снизились на 21,5% ( $p < 0,001$ ), на 22,1% ( $p < 0,001$ ) и на 22,0% ( $p < 0,001$ ) соответственно, но еще были повышены на 9,4%, 14,4%, 10,5% - относительно контрольной группы (табл. 5.4).

Низкопоточная (low flux) мембрана с высоким коэффициентом массопереноса  $KoA > 700$ , коэффициентом ультрафильтрации 8,5 мл/ч мм.рт.ст., бикарбонатный компонент на фоне гипокоагуляции притекающей и оттекающей от легких крови вследствие достаточной ультрафильтрации излишней жидкости, стабилизации водно-электролитного баланса и буферной емкости крови, элиминации токсических веществ низкомолекулярной и части спектра МСМ нормализовали ОЦК и улучшили микроциркуляцию, ЧСС снизилась на 16,8% ( $p < 0,05$ ), ОПСС - на 19,1% ( $p < 0,001$ ), увеличился УО на 11,2% ( $p < 0,01$ ), также отмечалась тенденция снижения СВ на 6,7% и СИ на 3,8%. Но в то же время эти показатели еще оставались повышенными на 25,5% по ЧСС, САД - 9,4%, ДАД - 14,4%, СДД - 10,5%, ОПСС - 24,8% и УО снижен на 30,9%, СВ - 14,3% и СИ - 13,8% относительно контрольной группы (табл. 5.4).

Исследования после КИТ на фоне НВГД обнаружил и значительное улучшение показателей систолической функции ЛЖ на фоне повышения ФВ (на 7,3%), снижения КДО (на 15,6% -  $p < 0,001$ ) и КСО (на 21,0% -  $p < 0,001$ ), относительно показателей контрольной группы они все еще оставались повышенными на 28,6% по КДО, на 5,5% по КСО и снижены по ФВ на 15,4% (табл. 5.4).

Анализ показателей легочной гемодинамики после КИТ показал статистически достоверное снижение СДЛА и СрД ЛА на 19,4% ( $p < 0,05$ ) и

20,8% ( $p < 0,001$ ) соответственно, также отмечалась тенденция повышения АТ/ЕТ на 12,1%, но к показателям контрольной группы все еще оставались повышенными на 58,0%, 62,3% и сниженными на 7,5%.

Исследования диастолической функции показали, что улучшение показателей легочной гемодинамики и уменьшение ее гипертензии привели к улучшению структурно-функционального состояния левого и правого желудочков сердца, и у большинства больных отмечался переход к обструктивному или псевдонормальному кровотоку, однако у незначительной части сохранялся рестрективный тип с обратимыми изменениями. То есть практически после КИТ еще сохраняется умеренная легочная гипертензия, что, по нашему мнению, в первую очередь связано с процессами неполной реабилитации МФЛ, наличием неполностью разрешенных процессов локального в легких ДВС-синдрома и интерстициального отека легких, что требует дальнейшей коррекции и проведения НВГД.

В 3 группе пациентов КИТ на фоне ВГД, также как и у больных 1, 2 групп, положительно повлияла на все звенья гомеостаза и, соответственно, параметры общей и легочной гемодинамики, но в связи с крайней тяжестью состояния ХСН, по сравнению с контрольной группой, после процедуры еще сохранялись выраженные нарушения (табл. 5.5).

Показатели СД, ДД и СДД после КИТ значительно стабилизировались по сравнению с данными при поступлении и повысились на 43,6% ( $p < 0,001$ ), 116,3% ( $p < 0,001$ ) и 83,6% ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Однако отмечалась тенденция снижения на 4,0% САД, а также повышения на 8,8% ДАД по сравнению с контрольной группой (табл. 5.5).

Высокопоточная мембрана (high flux) с коэффициентом ультрафильтрации 33 мл/ч мм. рт. ст., КоА > 700 и бикарбонатный компонент на фоне гипокоагуляции СВК и ОАК достаточно эффективно ультрафильтровали излишнюю жидкость и корригировали водно-электролитный баланс, буферную емкость крови и легких.

**Таблица 5.5. - Показатели общей, легочной гемодинамики и систолической функции левого желудочка после комплексной интенсивной терапии с высокопоточным гемодиализом у 3 группы больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью**

Показатель	% в контрольной группе	% показателей до лечения	После КИТ+ВГД	P
<b>Показатели общей гемодинамики</b>				
ЧСС, уд. в мин	68,3±1,2	118,4±6,5	87,5±5,8	<0,001
	28,1%	26,1%		
СВ, л/мин	4,9±1,0	4,0±0,7	4,8±0,7	>0,05
	2,0%	20,0%		
УО, мл	71,6±1,2	35,2±3,4	46,4±3,1	<0,05
	35,2%	31,8%		
САД, мм рт.ст.	121,1±2,3	80,0±2,1	116,2±1,9	<0,001
	4,0%	43,6%		
ДАД, мм рт.ст.	80,5±1,7	40,5±1,9	87,6±1,8	<0,001
	8,8%	16,3%		
СДД, мм рт.ст.	93,2±1,5	53,0±1,7	97,3±3,4	<0,001
	4,4%	83,6%		
ОПСС, дин×с×см <sup>-5</sup>	1518,0±66,5	1060,1±79,5	1601,5±48,3	<0,001
	5,5%	51,1%		
СИ, л/мин/см <sup>2</sup>	2,9±0,3	2,0±0,2	2,4±0,4	>0,05
	17,2%	20,0%		
<b>Систолическая функция ЛЖ</b>				
КДО, мл	98,5±2,6	165,6±3,3	135,3±3,1	>0,05
	37,4%	18,3%		
КСО, мл	47,5±1,7	120,5±2,1	59,7±1,9	<0,001
	25,7%	50,5%		
ФВ, %	55,9±2,3	35,1±1,8	43,5±1,5	<0,001
	22,2%	24,0%		
<b>Показатели легочной гипертензии</b>				
СДЛА, мм рт. ст.	20,5±1,5	55,3±2,0	35,5±2,5	<0,001
	73,2%	35,8%		
СрДЛА, мм.рт.ст.	16,2±1,3	38,3±2,4	29,1±2,1	<0,01
	79,6%	24,0%		
АТ/ЕТ	0,40±0,02	0,30±0,02	0,36±0,01	<0,01
	10,05	20,0%		

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по T- критерию Вилкоксона).

Под действием данной методики элиминировались спектр токсических веществ низкомолекулярной массы и олигопептиды средней массы, часть олигопептидов высокой массы, вследствие чего ОЦК находился в зоне нормативных значений со сдвигом к верхней границе, наблюдались клинические признаки улучшения реологии и микроциркуляции.

Произошло снижение тахикардии и ЧСС на 26,1% ( $p < 0,05$ ), ОПСС повысилось на 51,1% ( $p < 0,001$ ) и СИ на 20,0%; увеличился УО на 31,8% ( $p < 0,05$ ), а также наблюдалась выраженная тенденция снижения СВ на 20,0%. При этом, сравнение с показателями контрольной группы выявило наличие незначительной тахикардии и изменения некоторых параметров общей гемодинамики (табл. 5.5).

Анализ показателей систолической функции ЛЖ после КИТ в сочетании с ВГД выявил положительные процессы вследствие повышения ФВ на 24,0% ( $p < 0,001$ ), снижения КДО на 18,3% и КСО на 50,5% ( $p < 0,001$ ), но к показателям контрольной группы они еще оставались достоверно повышенными - на 37,4% по КДО и на 25,7% по КСО, а ФВ была снижена на 22,2% соответственно (табл. 5.5).

Несмотря на то, что после КИТ на фоне ВГД отмечалось достоверное, статистически значимое снижение легочной гипертензии по показателям СДЛА на 35,8% ( $p < 0,001$ ), СрД ЛА на 20,8% ( $p < 0,001$ ), а также повышение АТ/ЕТ на 20,0%, они все еще оставались повышенными по сравнению с показателями контрольной группы на 73,2%, 79,6% и сниженными на 10,0% соответственно.

Исследование ДД левого и правого желудочков показало, что на фоне некоторых положительных сдвигов параметров общей гемодинамики, снижения ОПСС, увеличения УО и ФВ, нормализации СВ и СИ, снижения уровня легочной гипертензии отмечается улучшение структурно-функционального состояния левого и правого желудочков сердца. При этом количество больных с рестриктивным типом ДД значительно уменьшилось и

возросла доля с псевдонормальным кровотоком, что требовало дальнейшей коррекции и проведения ВГД или НВГД.

### **5.3 Функциональное состояние метаболических функций лёгких у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточности, после комплексной интенсивной терапии**

При поступлении в клинику у больных с ТсХБП, осложненной ХСН, выявляются 3 стадии нарушений МФЛ: компенсированная, выражающаяся улучшением показателей коагуляции, реологии, вязкости, КОС, газов крови и других параметров в оттекающей артериальной, по сравнению с притекающей к легким крови; субкомпенсация, характеризующаяся фактическим отсутствием влияния легких на показатели гемостаза, реологии на фоне развивающегося ДВС-синдрома, при этом в достаточной степени срабатывают механизмы БАЛ и плохо корригируются КОС и газы крови, что приводит к респираторной недостаточности и утяжелению этой категории больных не только за счет основной патологии, но и развития синдрома эндогенной интоксикации, смешанной гипоксии, микротромбообразования в легких; декомпенсации, протекающей с обратимыми или необратимыми процессами, что выражается декомпенсацией всех функций легких на фоне прогрессирующего ДВС-синдрома с коагулопатией потребления, выраженным повышением СДЛА и СрД ЛА, что, в свою очередь, негативно воздействует на общие и сердечные параметры гемодинамики, обуславливая выраженную респираторную недостаточность.

Изменения показателейДФЛ, БАЛ и функций по регуляции водно-электролитного обмена после КИТ с НГД у 1 группы больных с ТсХБП, осложненной ХСН, показаны в таблице 5.6.

Изучение ГФЛ, по данным В-А разницы, во всех группах больных практически не представляется возможным, т.к. данные не будут достоверными



в связи с проведением общей гепаринизации при проведении диализных процедур.

**Таблица 5.6. - Функциональное состояние метаболических функций лёгких после комплексной интенсивной терапии с низкопоточным гемодиализом у 1 группы больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью**

Показатель	В-А разница в % до НГД		В-А разница в % после НГД	
	СВК	ОАК	СВК	ОАК
<b>Детоксикационные функции легких</b>				
Мочевина, ммоль/л	31,5±2,3	24,6±1,9	13,2±2,1***	10,3±1,5***
	-15,6%		-22,0%	
Креатинин, ммоль/л	605,8±10,7	517,4±11,2	287±10,2***	222,7±10,9***
	-14,6		-21,5%	
МСМ	λ=254	0,8±0,03	0,8±0,02	0,76±0,02**
	нм	-12,5%		-15,8
	λ=280	0,95±0,05	0,82±0,03	0,88±0,03*
	нм	-13,7%		-15,9
ВВП, LD- 100%, мин	14,4±0,51	16,5±0,49	21,5±0,6*	26,3±0,55*
	+14,8%		+22,3%	
НТ, ед.	25,6±1,7	19,1±1,4	22,4±1,6*	17,1±1,5**
	-25,4%		-23,6%	
ЦИК, ед.	52,4±5,3	38,1±4,4	48,1±4,7*	34,4±3,3**
	-27,2%		-28,4%	
<b>Буферная активность легких и регуляция водно-электролитного показателя</b>				
Na <sup>+</sup> плазма, ммоль/л	154,7±1,8	151,3±1,6	145,2±1,9**	143,4±1,3
	-2,2%		-1,2%	
K <sup>+</sup> плазма, ммоль/л	5,4±0,18	5,7±0,21	4,7±0,2*	4,6±0,3
	+5,5%		-2,1%	
Ca <sup>2+</sup> плазма, ммоль/л	1,85±0,13	1,80±0,15	2,1±0,15	2,0±0,17
	-2,7%		-4,7%	
РН	7,29±0,04	7,40±0,03	7,36±0,04***	7,42±0,02***
	+1,5%		+0,8%	
BE, ммоль/л	-4,2±0,6	-2,8±0,5	-1,8±0,4	-2,2±0,3*
	-66,7%		+22,25	

**Примечание:** \* - p<0,05; \*\* -p<0,01; \*\*\*-p<0,001 статистическая значимость В-А различия показателей до и после лечения (по Т - критерию Вилкоксона).

В 1 группе КИТ с НГД положительно повлияла практически на все остальные изученные параметры МФЛ. Так, анализ ДФЛ показал, что НГД

эффективно воздействовал на показатели низкомолекулярных водорастворимых токсических веществ, что выражалось в значительном снижении мочевины, креатинина, А-В разница при этом статистически достоверно снизилась на 22,0% ( $p < 0,05$ ) по мочеvine и на 21,3% ( $p < 0,001$ ) по креатинину. Фактически легкие улучшили ДФЛ по этому спектру, но еще оставались сниженными на 7,0% по сравнению с контрольной группой (табл. 5.6).

Результаты анализа спектра МСМ в этой группе после КИТ показывают их снижение при  $\lambda = 254$  нм,  $\lambda = 280$  нм, А-В разница при этом уменьшается на 15,8% ( $p < 0,01$ ) и 15,9% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Но необходимо отметить, что этот спектр токсических веществ по сравнению с показателями до НГД, недостоверно снизился, всего на 3,3%, 2,2% соответственно, и оставался достаточно высоким по сравнению с показателями контрольной группы. То есть ДФЛ в отношении олигопептидов средней массы компенсированно функционирует и в динамике лечения незначительно улучшается, что происходит не за счет проведения НГД, так как фактически он достоверно на этот спектр веществ не влияет, а за счет других компенсаторных механизмов, стимулированных КИТ (табл. 5.6).

Исследование олигопептидов высокой массы, т.е. показателей НТ и ЦИК, в 1 группе показало, что после КИТ этот спектр веществ, так же как и МСМ, имел недостоверное снижение. Но при этом В-А разница достоверно уменьшается на 23,6% ( $p < 0,05$ ) по НТ и на 28,4% ( $p < 0,05$ ) по ЦИК. Фактически легкие сохраняли свою ДФЛ по отношению к этим веществам, а также за счет включения в процессы детоксикации других компенсаторных механизмов, но не низкопоточного гемодиализа.

Анализ времени выживания парамеций в 1 группе после КИТ с включением в программу НГД показал, что общая токсичность в крови как в СВК, так и в ОАК значительно снижается, при этом достигая нормативных значений контрольной группы. В-А разница достоверно повышается на 22,3% ( $p < 0,05$ ) после КИТ на фоне НГД, против 14,8% ( $p < 0,05$ ) до проведения лечения (табл. 5.6).

Полученные данные еще раз указывают на общее улучшение ДФЛ после КИТ+НГД, в основном, в отношении низкомолекулярного спектра токсических веществ. По отношению к МСМ и олигопептидам высокой массы этот метод не имеет выраженного клинически значимого селективного значения, но отмечаются процессы улучшения за счет включения других механизмов детоксикации этих пулов токсических веществ.

При поступлении в клинику у больных с ТсХБП, осложненной ХСН, выявляются выраженные нарушения КОС и водно-электролитного баланса, являющиеся одними из основных проявлений нарушений гомеостаза, а также функции легких по регуляции буферной активности и электролитного баланса, которые напрямую влияют на развитие интерстициального отека легких, повышение легочного давления и гемодинамические сдвиги непосредственно в легких, сердце и общем кровообращении.

В рамках нашего исследования мы изучили влияние КИТ в сочетании с НГД на БАЛ и их способность регулировать электролитный баланс. Водный и электролитный балансы мы контролировали волюметрически по схемам, представленным выше, и по проводимости раствора.

После проведения КИТ с включением в программу НГД отмечаются стабилизация водно-электролитного обмена, нормализация показателей  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^+$  плазмы, КОС и газов как в СВК, так и в ОАК до нормативных значений контрольной группы (табл. 5.6). Анализ В-А разницы по показателям  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^+$  плазмы после КИТ на фоне НГД показал статистически недостоверное их снижение на 1,2%, 2,1% и 4,7% соответственно.

Эти значения свидетельствуют об улучшении функционального состояния как метаболических, так и респираторных функций легких за счет интактности легких по отношению к этим основным электролитам, разрешения процессов ретенции  $\text{Na}^+$  и интерстициального отека лёгких, фактического разрешения процессов микротромбоза и делюции в сосудистом русле легких и уменьшения потребления  $\text{Ca}^+$  как фактора свертывания, разрушения клеток крови и уменьшения концентрации  $\text{K}^+$  в оттекающей от легких артериальной

крови, стабилизации КОС и внутрилегочной гемодинамики, а также положительных механизмов диализа: коэффициент массы переноса ( $K_oA$ ) < 700, ультрафильтрации (5,5 мл/ч мм рт.ст.), снижения волюмической нагрузки, нормоволемии, восстановления буферной емкости крови, легких и др.

Исследование величины активной реакции крови pH и BE после КИТ в сочетании с НГД показало не только их восстановление до пределов нормальных величин, но непосредственную реабилитацию буферной емкости легких. Анализ показателей газового состава в исследуемой группе констатировал, что КИТ в комбинации с НГД благоприятно влияет на показатели  $pCO_2$ ,  $pO_2$ , доводя их до физиологических величин, т.е. корректировал предшествующую гипоксию и респираторную функцию легких у этой категории больных.

Таким образом, КИТ на фоне НГД в значительной мере способствует улучшению гомеостаза как в СВК, так и ОАК, восстанавливая МФЛ из 1б стадии компенсации с выраженными нарушениями, до стадии компенсации 1а с начальными нарушениями или по некоторым показателям - до нормальных значений контрольной группы.

Необходимо отметить, что сеанс НГД в основном влияет на спектр низкомолекулярных гидрофобных токсических веществ, при этом на олигопептиды МСМ и высокой массы, гидрофобные и амфифильные компоненты фактически не влияет, что требует целенаправленного подбора диализных технологий с учетом фактического состояния гомеостаза и гемодинамики этих больных.

Изучение показателей токсичности, КОС, электролитного обмена в СВК и ОАК, т.е. метаболических функций легких, после КИТ с НВГД у 2 группы больных с ТсХБП, осложненной ХСН, показаны в таблице 5.7.

Во 2 группе КИТ с включением в программу НВГД положительно повлияла на МФЛ. Исследование функционального состояния ДФЛ показало, что НВГД эффективно элиминирует фракцию низкомолекулярных гидрофильных токсических веществ, что выражалось в значительном снижении моче-

вины, креатинина, А-В разница при этом статистически достоверно (на 25,7% -  $p < 0,05$  по мочеvine и на 15,4% -  $p < 0,05$  по креатинину) снизилась. Анализ показал, что несмотря на улучшение ДФЛ по этому спектру, все еще по сравнению с контрольной группе СВК и ОАК оставались повышенными (табл. 5.7).

**Таблица 5.7. - Функциональное состояние метаболических функций лёгких после комплексной интенсивной терапии с низкопоточным высокоэффективным гемодиализом у 2 группы больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью**

Показатель	В-А разница в % до НВГД		В-А разница в % после НВГД		
	СВК	ОАК	СВК	ОАК	
<b>Детоксикационные функции легких</b>					
Мочевина, ммоль/л	35,6±2,5	34,7±2,3	13,6±2,0***	10,1±1,8***	
	-2,55		-16,4%		
Креатинин, ммоль/л	680,2±18,3	672,2±15,5	263,9±14,3***	223,2±8,9***	
	-1,2%		-15,4%		
МС М	λ=254 нм	1,10±0,02	1,06±0,02	0,70±0,03***	0,59±0,04***
	-3,6		-15,7%		
λ=280 нм	1,30±0,03	1,26±0,04	0,88±0,04***	0,74±0,03***	
	-3,1%		-15,9		
ВВП, LD- 100%, мин	11,2±0,47	11,5±0,39	18,8±0,5***	22,1±0,6***	
	+2,6%		+17,6%		
НТ, ед.	37,3±2,1	36,4±2,4	33,1±3,1	26,8±2,7**	
	+2,4%		-19,0%		
ЦИК, ед.	66,3±4,7	64,2±5,1	53,4±4,9	45,0±4,3*	
	-3,3%		-15,7%		
<b>Буферная активность легких и регуляция водно-электролитного показателя</b>					
Na <sup>+</sup> плазма, ммоль/л	160,4±1,9	153,9±1,5	164,3±1,5***	143,2±1,7***	
	-7,5%		-2,1%		
K <sup>+</sup> плазма, ммоль/л	5,7±0,18	6,0±0,17	4,8±0,2***	4,7±0,18***	
	+9,6%		-2,0%		
Ca <sup>2+</sup> плазма, ммоль/л	1,78±0,15	1,70±0,17	2,0±0,16	1,9±0,16	
	-4,3%		-5,0%		
РН	7,22±0,03	7,30±0,04	7,34±0,02	7,40±0,03**	
	+1,2%		+0,81%		
BE, ммоль/л	-4,6±0,4	-3,5±0,3	-2,0±0,3**	-2,3±0,4**	
	+8,7%		+15,0%		

**Примечание:** \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  статистическая значимость В-А различия показателей до и после лечения (по Т - критерию Вилкоксона).

Результаты спектрального анализа МСМ при  $\lambda = 254$  нм и  $\lambda = 280$  нм после КИТ в сочетании с НВГД показывают их статистическое достоверное снижение по сравнению с данными до лечения, и В-А разница при этом уменьшается на 15,7% ( $p < 0,05$ ) и 15,9% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Как показали исследования, НВГД достоверно элиминирует из крови спектр олигопептидов МСМ до 1500 Да, хотя в этот спектр входит молекулярная масса олигопептидов до 5000 Да. В связи с этим значительная их часть - от 1500 до 5000 Да - остается в циркулирующей крови (табл. 5.7), обуславливая высокую токсичность как СВК, так и ОАК по сравнению с показателями контрольной группы.

Исследование олигопептидов высокой массы - НТ и ЦИК - во 2 группе показало, что после КИТ на фоне НВГД этот спектр веществ имел незначительное снижение, так как их молекулярная масса от 5000 Да и более и низкопоточная высокопроницаемая мембрана диализатора не способны их элиминировать. Но необходимо отметить, что при этом В-А разница имела тенденцию к устойчивому уменьшению - на 19,0% по НТ и на 15,7% по ЦИК.

Полученные данные оДФЛ еще раз подтверждаются показателями ВВП, В-А разница при этом достоверно повышается - на 17,5% ( $p < 0,001$ ) после КИТ на фоне НВГД, против 2,6% до проведения комплексных лечебных мероприятий (табл. 5.7).

Нами также анализировано влияние КИТ на фоне НВГД, примененной 2 группе больных, на БАЛ и их способность регуляции электролитного баланса. Водный и электролитный балансы также, как и в 1 группе, контролировали волюметрически по схемам.

После сеанса НВГД отмечается выраженная стабилизация КОС и нормализация показателей  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^+$  плазмы как в СВК, так и в ОАК до нормативных значений контрольной группы (табл. 5.7).

Анализ В-А разницы по показателям  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^+$  плазмы после КИТ+НВГД также показал статистически их недостоверное снижение на 0,7%, 2,0% и 5,0% соответственно. Эти значения косвенно указывают на положительный эффект

процедуры и улучшение функционального состояния БАЛ, респираторной активности легких, уменьшение интерстициального отека лёгких и процессов ДВС-синдрома в их микрососудистом русле, а также выраженное снижение волюмической нагрузки за счет ультрафильтрации (ультрафильтрации 8,5мл/ч мм.рт.ст., масса переноса КоА > 700) и восстановления буферной емкости крови, легких и др.

Анализ величины активной реакции крови и ВЕ после КИТ на фоне НВГД выявил фактическое восстановление этих показателей, а также буферной емкости легких до нормальных величин. Показатели газового состава крови  $pCO_2$ ,  $pO_2$  также находились в пределах физиологических величин, т.е. отмечаются положительные тенденции в процессе коррекции гипоксии и респираторной недостаточности у этих больных.

Таким образом, КИТ в сочетании с НВГД, проведенная во 2 группе больных ТсХБП, осложненной ХСН, в значительной мере способствует улучшению параметров гомеостаза как в СВК, так и ОАК, реабилитации МФЛ из стадии 2 - субкомпенсации до стадии компенсации 1а с начальными или 1б выраженными нарушениями. Необходимо отметить, что методика НВГД, в основном, влияют на спектр токсических веществ низкомолекулярного гидрофобного генеза и МСМ до 1500 Да, но при этом на олигопептиды МСМ до 5000 Да и более высокой массы, свыше 5000 Да, гидрофобные и амфифильные компоненты фактически не влияет, что также требует целенаправленного подбора диализных технологий у этих больных.

Результаты изучения показателей ДФЛ, БАЛ и их функций по регуляции водно-электролитного обмена после КИТ с включением в программу ВГД у 3 группы больных с ТсХБП, осложненной ХСН, показаны в таблице 5.8.

В 3 группе КИТ в сочетании с ВГД положительно повлияла на метаболические и респираторные функции легких. Анализ функционального состояния ДФЛ выявил эффективность методики в отношении элиминации не только фракции низкомолекулярных гидрофильных токсических веществ, но

также всего спектра МСМ, а также частично олигопептидов высокой молекулярной массы.

**Таблица 5.8. Функциональное состояние метаболических функций лёгких после комплексной интенсивной терапии с высокоэффективным гемодиализом у 3 группы больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью**

Показатель	В-А разница в % до ВГД		В-А разница в % после ВГД		
	СВК	ОАК	СВК	ОАК	
<b>Детоксикационные функции легких</b>					
Мочевина, ммоль/л	37,5±1,9	43,5±2,1	16,2±1,6***	13,8±1,8***	
	+13,3%		-14,8%		
Креатинин, ммоль/л	750,1±20,5	844,6±19,6	286,4±16,3***	248,5±15,1***	
	+12,6%		-13,2%		
МС М	λ=254 нм	1,30±0,03	1,49±0,05	0,49±0,04**	0,42±0,06**
		+14,6%		-14,2%	
	λ=280 нм	1,45±0,05	1,66±0,05	0,58±0,05***	0,50±0,04***
		+14,7%		-13,7%	
ВВП, LD- 100%, мин	9,1±0,6	7,3±0,5	20,1±0,6***	22,4±0,4***	
	-8,8%		+11,4%		
НТ, ед.	47,1±3,2	57,8±4,1	42,2±4,1*	34,5±3,6*	
	+13,6%		-18,2%		
ЦИК, ед.	84,5±5,2	99,4±4,9	76,3±6,7*	62,8±5,7*	
	+13,9%		-17,6%		
<b>Буферная активность легких и регуляция водно-электролитного показателя</b>					
Na <sup>+</sup> плазма, ммоль/л	164,6±2,3	152,1±1,8	145,6±1,6***	142,5±1,4***	
	-7,5%		-8,1%		
K <sup>+</sup> плазма, ммоль/л	6,2±0,15	6,8±0,19	4,6±0,3***	4,5±0,2***	
	+9,6%		-2,1%		
Ca <sup>2+</sup> плазма, ммоль/л	1,60±0,17	1,52±0,14	2,0±0,18	1,95±0,16	
	-4,3%		-2,5%		
РН	7,20±0,02	7,41±0,02	7,34±0,03***	7,41±0,04***	
	+1,2%		+0,25%		
ВЕ, ммоль/л	-10,3±1,1	-11,2±1,2	-2,1±0,2***	2,2±0,4***	
	+8,7%		+4,7%		

**Примечание:** \* - p<0,05; \*\* -p<0,01; \*\*\*-p<0,001 статистическая значимость В-А различия показателей до и после лечения (по Т - критерию Вилкоксона).

Статистический анализ свидетельствует о выраженном снижении содержания мочевины, креатинина, при этом В-А разница статистически



достоверно снизилась на 23,8% и 13,2% ( $p < 0,01$ ) соответственно по мочеvine и креатинину. Несмотря на заметное улучшение ДФЛ по спектру низкомолекулярных гидрофильных токсических веществ, в СВК и ОАК после процедуры они оставались незначительно повышенными по сравнению с контрольной группой (табл. 5.8).

Анализ показателей МСМ в спектрах длины волны при  $\lambda = 254$  нм и  $\lambda = 280$  нм после КИТ на фоне ВГД показывает их выраженное достоверное снижение по сравнению с данными до лечения, более чем наполовину, В-А разница при этом уменьшается на 14,2% ( $p < 0,001$ ) и 13,7% ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Как показали исследования, ВГД достоверно элиминирует из крови спектр олигопептидов МСМ до 5000 Да (табл. 5.8), но эти показатели остаются незначительно повышенными по сравнению с показателями контрольной группы, так как, кроме гидрофильных веществ, в этот спектр также входят гидрофобные и амфифильные токсические соединения, которые не элиминируются диализными технологиями.

По сравнению с НГД и НВГД, проведенными в 1 и 2 группах больных, методика ВГД частично элиминирует олигопептиды высокой массы, НТ, ЦИК и др., на что указывает их выраженное снижение в СВК и ОАК. В то же время показатели В-А разницы в 3 группе больных достоверно уменьшаются на 18,2% ( $p < 0,05$ ) по НТ и на 17,6% ( $p < 0,01$ ) по ЦИК.

Эффективность ВГД по отношению ДФЛ также подтверждается статистически достоверным повышением ВВП в отекающей от легких артериальной крови. В 3 группе после КИТ на фоне ВГД общая токсичность в крови как в СВК, так и ОАК значительно снижается, при этом В-А разница достоверно повышается на 11,54% ( $p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что в целом токсичность СВК и ОАК у этого контингента остается незначительно повышенной по сравнению с показателями контрольной группы (табл. 5.8).

Анализ функционального состояния БАЛ и их способность по регуляции электролитного баланса показал, что после КИТ на фоне ВГД, проведенной в 3

группе больных, эти функции значительно реабилитировались. Так, после сеанса ВГД выявляются выраженная стабилизация КОС и нормализация показателей  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^+$  плазмы как в СВК, так и ОАК до нормативных значений контрольной группы (табл. 5.8).

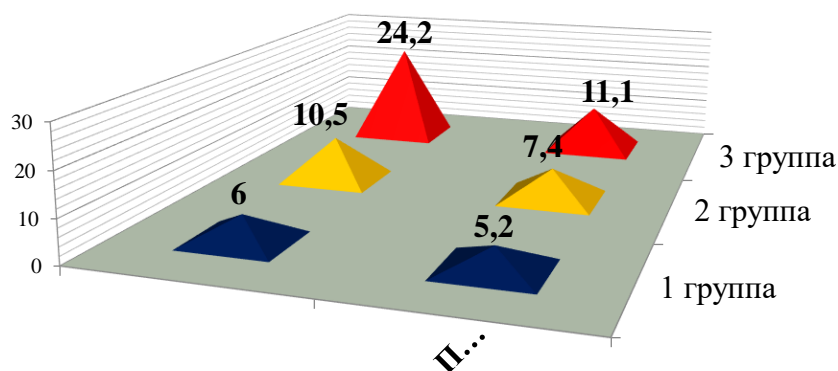
Анализ В-А разницы по показателям  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^+$  плазмы также показал статистически их недостоверное снижение - на 2,1%, 2,1% и 2,5% соответственно. Это доказывает положительное влияние ВГД на функциональное состояние БАЛ, респираторную активность легких, уменьшение интерстициального отека этого органа и процессов ДВС-синдрома в их микрососудистом русле, а также выраженное снижение волюмической нагрузки за счет ультрафильтрации (ультрафильтрации 33мл/ч мм.рт.ст.,  $\text{KoA} > 700$ ), восстановления буферной емкости крови, легких и др.

Анализ величины активной реакции крови,  $\text{VE}$ ,  $\text{pCO}_2$ ,  $\text{pO}_2$ , а также буферной емкости легких после КИТ в сочетании с ВГД показал их достаточное восстановление до нормальных величин т.е. фактическое разрешение процессов гипоксии и дыхательной недостаточности у этих больных.

Таким образом, КИТ на фоне ВГД, проведенная в 3 группе больных ТсХБП, осложненной ХСН, в значительной мере способствует улучшению параметров гомеостаза как в СВК, так и ОАК, реабилитирует МФЛ из стадии 3 – декомпенсации в стадию 1б компенсации с выраженными нарушениями, что также требует дальнейших комплексных мер с включением в программу ВГД.

При оценке диализной терапии у больных с ТсХБП мы руководствовались и использовали общепринятые протоколы (EBPG, EBRP), США (K-DOQI, AAMI), международные (KDIGO, ISPD) и рекомендации, принятые в РФ по оценке гемодиализной терапии. Согласно данным рекомендациям, нами был проведен анализ больных с ХБП 5 стадии за год диализной терапии для оценки критериев качества гемодиализа.

Анализ годовой летальности ретроспективной группы по историям болезни показал, что при сохраненной ФВ = 50% и более она составляет 6,0%, при ФВ = 40%-49% - 10,5%, при ФВ менее 40% - 24,2% (рисунок 5.2.).



**Рисунок 5.2. - Анализ годовой летальности больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью**

Анализ проспективной группы показал, что в первой группе летальность составила 5,2%, во второй - 7,4% и в третьей группе - 11,1%.

## ГЛАВА 6. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на развитие и внедрение новых высоких диагностических и лечебных диализных технологий, до сегодняшнего дня во всем мире медицинская общественность сталкивается с проблемой роста числа больных как с ХБП, так и ХСН, которые имеют выраженную тенденцию к омоложению, высокую инвалидизацию и летальность.

По данным многочисленных исследований, в основе патогенеза заболеваний почек и сердца лежат общие традиционные факторы риска, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение, дислипидемия и др., а также нетрадиционные почечные причины - такие как гипергидратация, анемия, нарушения электролитного обмена, системное воспаление, гиперкоагуляция и др. При их коморбидности возникают объединяющие механизмы патогенетически взаимосвязанных сдвигов, которые на определенных этапах взаимно отягощают течение друг друга [130, 131, 132].

Исследованиями доказано, что даже незначительное снижение функционального состояния почек коррелирует со значительным повышением риска сердечно-сосудистой заболеваемости, инвалидности, летальности и наоборот.

Основными изученными и представленными в литературе механизмами кардиоренального или ренокардиального синдромов являются патогенетически взаимосвязанные механизмы дисбаланса ренин-ангиотензин-альдостероновой и калликреин - кининовой систем, эндотелиальная дисфункция, натрийуретические пептиды и др., при которых развивается порочный круг дисфункции каждого органа, приводящий к ускоренному снижению не только функциональной активности самих органов-мишеней, но и других защитных систем, механизмов организма с прогрессированием синдрома полиорганной недостаточности.

Одним из фактически неизученных механизмов или звеном в развитии сочетанной патологии при ТсХБП, осложненной ХСН, являются сбой МФЛ, их

влияние на нарушения гомеостаза, гипоксию, сдвиги общей и регионарной гемодинамики, структурно-функциональные осложнения сердца и почек.

Некоторыми исследователями патогенез поражений сердца и легких (газообменной функции) при ТсХБП рассматривается как результат их первичного поражения и нарушения за счет важнейших систем гомеостаза. Однако в последние годы проведенные исследования МФЛ при различных критических состояниях показали, что альвеоло-капиллярная мембрана является активной метаболической тканью, участвующей фактически во всех процессах регуляции гомеостаза, а не огромным инертным и полупроницаемым барьером между кровью и воздухом. То есть, лёгкие с их метаболической и респираторной функциями по факту являются эндо- и экзогенной лабораторией по коррекции гомеостаза организма и активно функционируют как дополнительная защитная детоксицирующая система.

Выявлено антигенное сродство альвеолярного и почечного эпителиев. На этом фоне стало ясно, что без определения функционального состояния МФЛ у больных с ТсХБП, осложненной ХСН, значительно затруднена разработка КИТ с позиции коррекции метаболических процессов на уровне энергетического обмена в почках, альвеолах и миокарде. Также не может быть полноценным лечение больных с данной патологией.

На современном этапе отсутствуют научно обоснованные данные о влиянии разных методов экстракорпоральной гемокоррекции на МФЛ и их влияние на параметры общей и регионарной гемодинамики, структурно-функциональное состояние сердца и почек, их ближайшие и отдаленные результаты у больных с рассматриваемой нами патологией.

Поэтому целью исследования явилось улучшение результатов диагностики, лечения сердечно-сосудистых осложнений и качества жизни больных с терминальной стадией ХБП. Для выполнения цели было поставлено 5 задач.

В диссертационной работе обследовано 100 больных ТсХБП, осложненной ХСН. Исходя из классификации NKF-K/DOQI (2003) и согласно

Европейским рекомендациям кардиологов (2012-2016), выделены 3 основные группы с ТсХБП: 1 группа - 19 больных с низкой ФВ (менее 40%), 2 группа - 54 с промежуточной ФВ (от 40% до 49%) и 3 группа - 27 больных с сохраненной ФВ (50% и более), которые сравнивались с контрольной группой из 30 практически здоровых добровольцев.

Из 100 пациентов мужчин было 60 (60,0%), женщин 40 (40,0%). Среди обследованных преобладали пациенты - мужчины среднего и пожилого возрастов (38 - 67 лет - 64,5%), женщины в 48-67 лет (35,5%). Отмечен рост заболеваемости, связанный с возрастом, достигая максимума в 38-77 лет. Жители городской местности составили 48,0%, сельской - 52,0%, т.е. особой статистически значимой разницы по распространению заболевания по месту жительства не выявлено.

Основными причинами, приводящими к развитию ТсХПБ, оказались гломерулонефрит - 31,0%, артериальная гипертензия - 18,0%, пиелонефрит - 17,0%, диабетическая нефропатия - 12,0%, мочекаменная болезнь - 7,0%, коллагенозы - 6,0%, поликистоз почек - 4,0%, амилоидоз - 2,0%, другие причины - 3,0%.

Рассматриваемые больные составляют особую категорию, так как тяжесть состояния и клинические симптомы у них обусловлены коморбидностью патологии, характерными проявлениями уремической интоксикации, анемии Брайта и гипоксии смешанного генеза, глубоким дисбалансом параметров гомеостаза и КОС, а также гемодинамическими сдвигами и структурно-функциональными нарушениями сердца с проявлениями симптомов и признаков ХСН.

Выраженные изменения гемодинамики и гомеостаза этих пациентов в большинстве случаев приводят к энцефалопатии смешанного генеза (уремическая, гемическая, гипоксическая) с проявлениями психических нарушений, которые составляли более 75,0%.

Анализ первичных признаков сердечной патологии у больных ТсХБП показал наличие различных наслаивающихся осложнений в виде ГЛЖ и его

ремоделирование - 76,0%, ишемическая болезнь сердца - 29,0%, перикардит - 27,0%, различные аритмии и блокады на фоне нарушения процессов реполяризации миокарда - 3%. Необходимо отметить, что более чем у 65,0% больных имелись признаки 2-3 изменений, нарушений сердца и фактически разной степени выраженности ХСН.

Таким образом, проведенный анализ больных с ТсХБП, осложненной ХСН, показал, что рассматриваемая патология проявляется патогномичностью и многообразием клинических симптомов, характерных для коморбидности, что требует особого подхода в диагностике и лечении.

Исходя из задач исследования проведены современные информативные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, подробно представленные в главе 2.

Изучение структурно-функционального состояния сердца и центрального кровообращения у исследованных больных показало, что расстройства связаны сразу с несколькими основными механизмами, регулирующими общую и регионарную гемодинамику, которые вызваны дисбалансом в системах макро- и микроциркуляции, гипоперфузией и перераспределением органного кровотока, нарушениями кислородо-транспортной функции и обеспечения доставки и/или потребления кислорода с последующим развитием гипоксии и глубокими нарушениями параметров гомеостаза.

У 1 и 2 групп больных выявляется снижение УО, СИ, СВ, которое поддерживается компенсаторным повышением ОПСС, ЧСС и эукинетическим типом кровообращения. Необходимо отметить, что во 2 группе больных на этом фоне происходит пред- и постнагрузка как на левый, так и правый желудочки с повышением цены их фактической работы.

У 3 группы на фоне значительного снижения САД, ДАД, СДД, ОПСС имеется выраженное снижение УО, СИ, СВ, которое частично компенсируется повышением ЧСС и чрезмерной работой левого и правого желудочков на фоне пред- и постнагрузки гипокинетического типа, что у части больных приводит к выраженной ХСН и крайне тяжелому состоянию.

Во всех группах больных ТсХБП, осложненной ХСН, выявляются нарушения параметров общего кровообращения, прогрессирующие от 1 к 3 стадиям, от субкомпенсированной до декомпенсированной форм. Выявленные нарушения кровообращения при поступлении больных явились основой для целенаправленной коррекции на последующих этапах.

Исследования показали, что у этой категории больных имеются счетанные факторы, вызывающие функциональные и структурные изменения левого и правого желудочка сердца, связанные с артериальной гипертензией, изменением ОЦК, анемией разной степени выраженности, легочной гипертензией, уремической интоксикацией и гипоксией смешанного генеза, приводящие к морфологическим изменениям кардиомиоцитов, склерозированию сосудов и др., вызывающие их систолическую и диастолическую дисфункции, что отражается на клиническом течении и тяжести заболевания.

Практически у всех больных при поступлении выявлялись структурно функциональные нарушения сердца и ремоделирование ЛЖ: у 32,0% концентрическая ГЛЖ; у 37,0% эксцентрическая ГЛЖ; у 17,0% эксцентрическая дилатационная, у 14,0% смешанная или концентрическая дилатационная. Как показала практика, наиболее тяжелыми вариантами течения являются дилатационные варианты, концентрическая и эксцентрическая гипертрофии левого желудочка.

Ремоделирование ЛЖ и его систолическая дисфункция привели к развитию ДД ЛЖ: I гипертрофический тип отмечался у - 10,0%; II псевдонормальный - у 63,0%, III рестриктивный с обратимой ДД ЛЖ - у 20,0%, тяжелая необратимая дисфункция - у 7,0% пациентов.

Анализированные доплерографические признаки легочного кровотока и гипертензии по показателям СДЛА, СрД ЛА и АТ/ЕТ показали, что в зависимости от тяжести течения, прогрессирования систолической и диастолической дисфункции ЛЖ при ТсХБП, осложненной ХСН, на додиализном этапе они напрямую связаны с нарушением легочного



кровообращения и легочной гипертензии, протекающей от умеренной до выраженной степени, преобладающим во 2 и 3 группах. Также обнаружена прямая корреляционная зависимость нарушений параметров легочной гипертензии, общей гемодинамики со структурно-функциональным состоянием ПЖ сердца.

Проведенный анализ основных показателей исследования ДД ПЖ у этих больных определил наличие 3 вариантов нарушения функций ПЖ в зависимости от тяжести течения ХСН: I гипертрофический тип у 27,0%; II псевдонормальный у 51,0%; III рестриктивный у 22,0%.

Проведенные нами исследования еще раз подтверждают данные других авторов [35, 57, 64 и др.] о том, что при критических состояниях обязательным компонентом «порочного круга» является вовлечение в патологический процесс метаболических и респираторных функций легких, которые имеют стадийность нарушения. Если учесть, что при ХБП функции легких не могут оставаться интактными, что обусловлено антигенным сродством гломерулярных и альвеолярных базальных клеток, поэтому они одними из первых подвергаются повреждению, как орган-мишень из-за особого места расположения в общем кровотоке. Легкие выполняют детоксикационную и другие функции по регуляции, нормализации гомеостаза, на них ложится дополнительная нагрузка при суб- и декомпенсации работы почек, так как они являются основными звеньями в единой системе защитно-детоксикационного механизма организма.

Необходимо отметить, что, несмотря на то, что у всех больных имеется снижение СКФ менее 15 мл/мин, отмечается повышение всех фракций токсичных компонентов, имеющих прямую корреляционную зависимость также и от снижения ФВ, клинических проявлений ХСН. По нашему мнению, снижение ФВ в свою очередь также вызывает снижение суточного диуреза вплоть до олигоурии, что способствует повышению токсичности крови во всех группах больных.

Исследования показали, что у этой категории пациентов в системах циркуляции присутствует весь спектр токсических веществ - как гидрофобного, гидро-, амфифильного генеза, так и разной молекулярной массы.

Нами выявлено, что при ТсХБП и ХСН у больных с ФВ более 50% синдром эндогенной интоксикации протекает в виде 1-2 стадий, ДФЛ у 19,0% находится в стадии компенсации и легкие активно участвуют в детоксикации притекающей к ним крови; у 54,0% при ФВ ЛЖ 40% - 50% СЭИ, в основном, 2 стадии, ДФЛ функционально в стадии субкомпенсации, легкие не выполняют своей детоксикационной функции и оттекающая от них кровь остается токсичной на уровне 2 стадии интоксикации; у 27,0% при ФВ ЛЖ менее 40% синдром эндогенной интоксикации 2-3 степеней, оттекающая от лёгких артериальная кровь становится более токсичной на уровне 3 стадии интоксикации, при этом ДФЛ находится в стадии декомпенсации.

Доказанным фактом является, то что легкие наряду с детоксикационной способностью также являются важным звеном в регуляции системы гемостаза и реологии крови.

Изучение ГФЛ по показателям коагуляционных свойств СВК и ОАК показало, что если в контрольной группе легкие активно и выражено гипокоагулируют притекающую к ним кровь, то уже в 1 группе при ТсХБП, осложненной ХСН, этот процесс снижается, хотя и носит компенсированный характер. У больных 2 группы отмечается субкомпенсация и начальные признаки развития локального диссеминированного сосудистого свертывания крови, что требует проведения своевременных профилактических и лечебных мероприятий. Наиболее тяжелые сдвиги развиваются у больных 3 группы - артериальная кровь, оттекающая от легких гиперкоагулируется, значительно снижается её потенциал. У этой группы пациентов проявляются процессы усиленной преципитации легкими фибриногена, уменьшения количества тромбоцитов в оттекающей от легких артериальной крови, повышения в СВК и ОАК количества Д-димеров, выраженное уменьшение активности

антисвертывания и фибринолиза, что свидетельствует о наличии ДВС-синдрома в стадии гиперкоагуляции и коагулопатии потребления.

Происходящие процессы в легких напрямую влияют на показатели не только гемостаза, но и гомеостаза в целом (КОС, ПОЛ, токсичность и др.). Процесс микротромбоза в легких непосредственно повышает СДЛА и СрД ЛА, что в свою очередь негативно воздействует на систолическую и диастолическую функции левого и правого желудочков сердца и общие параметры гемодинамики.

Исследования функций легких по регуляции реологии и обмену некоторых белков по показателям Нв, Нт, вязкости крови, общему белку, альбумину, глобулинам и СОЭ показали, что у всех больных с ТсХБП, осложненной ХСН, развиваются выраженные нарушения реологии, вязкости и суспензионной стабильности как СВК, так и ОАК, прогрессивно нарастающие от 1 к 3 группе. По нашему мнению, эти нарушения связаны не только с дисбалансом макро- и микроциркуляции, гемостаза, но и со стадийностью нарушения метаболических функций легких (ДФЛ, ГФЛ), которые напрямую влияют на эти процессы.

Проведенные нами исследования также подтверждают факт, что одним из самых чувствительных органов к нарушениям водно-электролитного обмена и одним из ведущих механизмов, регулирующих КОС, являются легкие.

Исследование концентрации  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$  в плазме крови показало наличие плазменной гипернатриемии, гиперкалиемии и гипокальциемии, по сравнению с показателями контрольной группы. Этот дисбаланс нарастал от 1 к 3 группе больных, параллельно при этом отмечается ретенция легкими  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ , что приводит к прогрессирующему нарастанию интерстициального отека в легких и микротромбообразованию за счет повышения осмотического давления в интерстиции, а также коагулопатии потребления у этих больных. В то же время увеличение концентрации  $\text{K}^+$  плазмы в отекающей артериальной крови, по нашему мнению, связано с процессами дегградации клеток крови в паренхиме легких, «синдромом трансминерализации клетки», нарушением

калий-натриевого насоса, а также прогрессирующим тяжелым метаболическим ацидозом у этих больных.

Анализ функционального состояния БАЛ по параметрам КОС и газов крови показал, что во всех группах больных имеются ацидоз и гипоксия, так как  $pH$ ,  $StO_2$ ,  $paO_2$  в СВК были значительно ниже показателей контрольной группы, и данный процесс усугублялся от 1-й к 3-й группе. При этом легкие неоднозначно влияли на динамику названных показателей в зависимости от тяжести состояния больных. БАЛ активно участвовала в стабилизации  $pH$  притекающей к ним СВК, поэтому в ОАК отмечались улучшение и повышение буферной емкости. В 1 группе ацидоз фактически компенсировался за счет этой функции легких; во 2 и 3 группах функциональное состояние БАЛ было субкомпенсированным, что подтверждается активностью  $pH$  и сдвигами метаболических компонентов  $HCO_3^-$  и ВЕ в артериальной крови, оттекающей от легких. Несмотря на активное участие буферной способности МФЛ по коррекции метаболического ацидоза у больных с ТсХБП, осложненной ХСН, наблюдают повышение буферной емкости в ОАК по сравнению с СВК, эти показатели все еще остаются ниже, чем в контрольной группе, а это требует прицельной коррекции не только этой функции легких, но и других механизмов, корригирующих КОС, включая медикаментозные препараты.

Таким образом, проведенными исследованиями еще раз доказано, что легкие являются одними из центральных органов, регулирующих не только газообмен в организме, но и непосредственно гомеостаз (токсичность, гемостаз, реологию, КОС, электролиты, биологические активные вещества и др.) через механизмы метаболической системы, т.е. посредством ДФЛ, ГФЛ, БАЛ и других нереспираторных функций. Полученным в результате проведения исследования фактом является то, что у больных с ТсХБП, осложненной ХСН, в основе патогенеза развития и утяжеления патологии лежат нарушения метаболических и респираторных функций легких, которые имеют стадийность нарушения, взаимную зависимость и взаимно отягощающие механизмы.

У больных с ТсХБП, осложненной ХСН, выявляются 3 стадии нарушения МФЛ: в 1 группе функциональное состояние МФЛ находится в стадии компенсации, протекающей в виде 1а начальных (нарушены до 50%) или 1б выраженных (нарушены более чем на 50%) нарушений, что на практике проявляется улучшением показателей коагуляции, реологии, вязкости, КОС, газов крови других параметров в оттекающей от легких артериальной крови, а также компенсированными сдвигами параметров общей и легочной гемодинамики, но все эти показатели гомеостаза снижены, по сравнению с практически здоровыми людьми; во 2 группе функциональное состояние МФЛ находится в стадии субкомпенсации, что проявляется в фактическом отсутствии влияния легких на показатели не только гемостаза, реологии на фоне развивающегося ДВС-синдрома, но при этом в недостаточной степени срабатывают механизмы БАЛ и плохо корригируются КОС и газы крови, что приводит к респираторной недостаточности и утяжелению этой категории больных не только за счет основной патологии, но также развития синдром эндогенной интоксикации, смешанной гипоксии, микротромбообразования в легких, нарушения легочной и общей гемодинамики; в 3 группе функциональное состояние МФЛ находится в стадии декомпенсации, протекающей в форме 3а (обратимые) или 3б (необратимые) изменений, что выражается декомпенсацией всех функций легких на фоне прогрессирующего ДВС-синдрома с коагулопатией потребления, выраженного повышением СДЛА и СрД ЛА, что в свою очередь негативно воздействует на систолическую и диастолическую функции левого и правого желудочков сердца и общие параметры гемодинамики, обуславливая выраженную респираторную недостаточность, плохо поддающуюся корригирующей терапии смешанную гипоксию и крайне тяжелое состояние пациентов.

Анализ этих больных в зависимости от исхода показал на важности благоприятного прогноза при 3а стадии и неблагоприятного прогноза с летальным исходом при 3б стадии.

Выявленные патогенетические механизмы утяжеления состояния больных при ТсХБП, осложненной ХСН, требуют особого подхода как в диагностике этих нарушений, так и включения в КИТ поэтапного лечения МФЛ у этого особого контингента больных.

Обеспечение и длительное поддержание качественной жизни больных со стойкой утратой функции почек - сложная и многоступенчатая задача, которая значительно усложняется при возникновении осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы или другой органной недостаточности. Исходя из наличия проблемы, в этой области медицины приняты международные, национальные и регионарные рекомендации по диагностике и лечению ХБП и ХСН.

В своей работе при диагностике и лечении мы придерживались Рекомендаций экспертов Рабочей группы по сердечной недостаточности ЕОК, Американской Ассоциации сердца и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), Российского общества кардиологов, а также Рекомендаций по ХБП Национального почечного фонда (KDOQI), а также других рекомендаций ЕОК (2013).

Хотелось бы подчеркнуть, что, несмотря на современные рекомендации и протоколы терапии больных с ХБП и ХСН, для ТсХБП, осложнённой ХСН, окончательный стандарт не разработан, так как имеется многофакторность патогенеза, что представляет значительные трудности, зависит, чаще от стадии заболевания и требует мультидисциплинарного подхода.

Современные принципы лечения сочетанной патологии ТсХБП и ХСН заключаются, в основном, в 2 принципах: это додиализная консервативная КИТ и заместительная почечная терапия с фармакологической поддержкой.

В наших исследованиях у больных с ТсХБП, осложненной ХСН, мы дополнительно воздействовали на некоторые вновь выявленные патогенетические механизмы функционального состояния МФЛ, степень легочной гипертензии и дисбаланса гомеостаза, нарушения систолической и

диастолической дисфункций левого и правого желудочков сердца, а также особое место занимал факт наличия и объема суточного диуреза.

Консервативная додиализная терапия больных ТсХПБ, осложнённой ХСН, включает мероприятия, направленные на нормализацию параметров гомеостаза (гемостаза, водно-электролитного баланса, КОС, белкового дисбаланса и др.); стабилизацию гемодинамики АД, ОПСС, СВ, макро- и микроциркуляции; коррекцию анемии и гипоксии смешанного генеза; расчет рациональной диеты и энергетического баланса; профилактику и борьбу с инфекцией; выведение токсичных веществ и стимуляцию естественных защитных детоксицирующих систем, в том числе МФЛ, и др.

Особенностью лечения этой категории больных является обязательный учет клинического течения, стадии и тяжести ХСН, особенно при снижении ФВ менее 30-40%, а также устранение/уменьшение влияния причинного фактора и основной патологии, приведшей к ТсХБП.

Согласно рекомендациям лечения больных с ХСН, в качестве основных средств мы использовали 4 группы препаратов: ингибиторы АПФ; бета-адреноблокаторы; петлевые и тиазидные диуретики, сердечные гликозиды; также по особым показаниям - АРА II или альдостероновые рецепторы, прямые вазодилататоры и негликозидные средства. Из негликозидных инотропных препаратов для кратковременной терапии ХСН предпочтение отдавалось ингибитору фосфодиэстеразы милпринону. Кроме милпринона, у больных ТсХБП при тяжелой декомпенсацией сердечной деятельности с целью повышения СВ и повышения диуреза мы краткосрочно применяли негликолизированные инотропные стимуляторы (допамин или добутамин) до стабилизации общего состояния.

Особое место в лечении ХСН у больных ХБП занимают сердечные гликозиды из-за их положительного инотропного и отрицательного хронотропного действия, влияния на нейrogормоны и способности модулирования барорефлекса.

Изучение консервативных, фармакологических методов лечения показало, что предпочтительней для больных с ТсХБП, осложненной ХСН и артериальной гипертензией, являются комбинации ИАПФ или АРА II, так как они обладают кардио- и ренопротективными свойствами. ИАПФ и АРА II хорошо сочетаются с мочегонными и антагонистами кальция недигидроперидинового (верапамил) и дегидроперидинового ряда (амлодипин, корифар ретард), но их использование ограничено остаточной функцией почек. Очень часто многие больные нуждаются в комбинированной гипотензивной терапии и выбор препаратов следует осуществлять в зависимости от типа гемодинамики, ФВ ЛЖ, СКФ, наличия остаточной функции клубочковой фильтрации и реабсорбции, степени легочной гипертензии, а также от сопутствующих заболеваний.

Особое внимание у этого контингента больных необходимо уделять гиперлипидемии, которая ухудшает прогноз не только почечного, но и сердечного заболевания. В связи с этим нами в лечение включались нефропротективные препараты - ингибиторы ГМКoA - редуктазы, статины, нормализующие липидный спектр, оказывающие антипротеинурическое действие и снижающие риски развития осложнений.

В основную стратегию лечения ТсХБП, осложненной ХСН, на додиализном этапе входят также коррекция анемии, артериальной гипертензии, фосфорно-кальциевого обмена и диета.

Так как анемия у этих больных рассматривается как предиктор риска сердечно-сосудистой смертности, ремоделирования ЛЖ, гипоксии смешанного генеза и других осложнений, то нами производилась ее коррекция с соблюдением всех мер предосторожности, так как даже сравнительно невысокие уровни Hb, более 120 г/л, сопровождаются ухудшением почечного и кардиоваскулярного прогноза. Для коррекции использовали, в основном эритропоэтин и препараты железа.



Кроме этого, немаловажное значение в коррекции анемии и метаболизма имеет своевременное назначение водорастворимых витаминов (фолиевая кислота и витамин В<sub>12</sub>).

Важным компонентом в терапии больных с ТсХБП является диета с ограничением потребления белка для уменьшения продукции мочевины и креатенина, а также замедления прогресса заболевания.

Также существенную роль на додиализном этапе лечения играли диетические коррекции, т.е. рациональное ее использование в сочетании с сорбентами, что позволяет без соответствующего увеличения продуктов азотемии увеличить суточную дозу белка.

Для коррекции дисбаланса кальция и фосфора применялись препараты, воздействующие на минеральный обмен в костной ткани (кальциймиметики - цинакальцет), активаторы рецепторов витамина D (парикальцитол), энтеросорбенты (лантана карбонат) и др.

Антибиотики назначались при острой необходимости, после определения флоры и чувствительности с обязательным учетом путей их выведения, возможных побочных эффектов и токсичности, а также возможности возмещения после диализа.

У исследованных нами больных с ТсХБП, осложненной ХСН, имелись поражения не только функций почек, сердца, но и непосредственно легких от компенсированных до декомпенсированных стадий. Данный факт требовал особого патогенетического подхода в разрешении этой проблемы, так как стандартные методы лечения не учитывают названные моменты, однако отмечается насущная необходимость в их коррекции. На практике мы применяли индивидуальный персонализированный подход к каждому больному с учетом состояния метаболической активности легких.

Особенностями патогенетической терапии являлись: во-первых, при наличии у больных нарушений МФЛ в субкомпенсированных и декомпенсированных стадиях, даже без клинических проявлений дыхательной недостаточности, для профилактики и лечения этих нарушений применяли

гелиокислородную терапию в смеси, содержащей 70% гелия и 30% кислорода; во-вторых, с целью коррекции ГФЛ, РФЛ, возникших осложнений в виде локального в легких микротромбоза, микроциркуляции, а также местного воздействия на адгезию и агрегацию тромбоцитов, связывания гистамина, серотонина и адреналина на эндотелии в легких осуществлялись ингаляции гепарина; во-третьих, для профилактики и коррекции эндотелиальной дисфункции легочных сосудов, вазодилатации при легочной гипертензии, местного антиоксидантного, мембраностабилизирующего и антигипоксического эффектов, улучшения микроциркуляции и метаболизма в эндотелии легких также применяли ультразвуковое распыление аргинина.

При суб- и декомпенсированных стадиях нарушения БАЛ, интерстициальном отеке легких, при некорректирующейся гиперкалиемии в КИТ включались методы экстракорпоральной детоксикации - гемодиализ, изолированная ультрафильтрация или их комбинация.

Как показали проведенные исследования, у больных с ТсХБП, осложненной ХСН, клиническое течение болезни зависит не только от снижения СКФ, но и от клубочковой реабсорбции, остаточной функции почек и количества суточной мочи. Имеются 3 категории пациентов с ТсХБП: суточный объем мочи более 1500 мл, у части больных - 1000-1500 мл и у некоторых - 500-1000 мл и менее, что приводит к задержке жидкости, пред- и постнагрузке, снижению систолической и развитию легочной гипертензии, разных типов диастолической дисфункции левого и правого желудочков сердца.

В связи с вышеназванными причинами ЗПТ методом гемодиализа требуется подбор методики и особых коррективов в лечении этой сложной категории больных.

При ТсХБП, осложненной ХСН в 1 группе проводился низкопоточный гемодиализ; во 2 группе - низкопоточный высокоэффективный гемодиализ; в 3 группе - высокопоточный гемодиализ. Учитывая, что у больных в зависимости от степени ХСН имеются застойные явления в легких, интерстициальный отек, что также часто сопровождается асцитом, перекардитом, плевритом или

анасаркой, то гемодиализ осуществлялся в режиме ультрафильтрации в зависимости от необходимого объема эксфузируемой жидкости.

У больных 1 группы КИТ в сочетании с НГД положительно повлияла на показатели общей, легочной и сердечной гемодинамики вследствие ультрафильтрации излишней жидкости, стабилизации электролитного баланса и буферной емкости крови, элиминации низкомолекулярного спектра токсических веществ, нормализации ОЦК и значительного улучшения микроциркуляции на фоне гипокоагуляции СВК и ОАК, что также являлось причиной улучшения функционального состояния левого и правого желудочков сердца, при этом у большинства пациентов отмечался обструктивный или псевдонормальный кровоток ЛЖ. Необходимо отметить, что по сравнению с данными контрольной группы остаются незначительно повышенными ЧСС и объемные показатели ЛЖ, сниженным УО, так как срабатывают компенсаторные механизмы, активно работающие в связи с изменениями параметров осмолярности крови и интерстиции, а также процессов диффузии и массопереноса из сосудистой системы и интерстициального пространства, что требует дополнительного времени и повторных сеансов диализа.

У больных 1 группы КИТ на фоне НГД в значительной мере способствует улучшению гомеостаза как в СВК, так и ОАК, восстанавливая МФЛ из стадии 1б компенсации с выраженными нарушениями до стадии 1а компенсации с начальными или, по некоторым показателям, до нормальных значений контрольной группы. Необходимо отметить, что в результате НГД в принципе снижается спектр низкомолекулярных гидрофобных токсических веществ, при этом на олигопептиды МСМ и высокой массы гидрофобные и амфифильные компоненты практически не влияют, что требует целенаправленного подбора диализных технологий с учетом фактического состояния гомеостаза и гемодинамики этих больных.

Во 2 группе КИТ с НВГД, также как и у больных 1 группы, положительно повлияла практически на все показатели общей и легочной гемодинамики, но в

связи с тяжестью ХСН эти параметры оставались в зоне видимой патологии, по сравнению с контрольной группой. Низкопоточный высокоэффективный бикарбонатный диализ на фоне гипокоагуляции притекающей и оттекающей от легких крови, вследствие достаточной ультрафильтрации излишней жидкости, стабилизации водно-электролитного баланса и буферной емкости крови, элиминации токсических веществ низкомолекулярной и части спектра МСМ нормализовал ОЦК и улучшил микроциркуляцию; отмечались процессы улучшения систолической функции ЛЖ (у большинства больных проявлялся обструктивный или псевдонормальный кровоток, но у незначительной части - рестриктивный тип с обратимыми изменениями) вследствие повышения ФВ, снижения КДО и КСО, достоверного снижения СДЛА и СрД ЛА, но они еще оставались повышенными к показателям контрольной группы. Необходимо отметить, что практически после КИТ на фоне НВГД еще сохраняется умеренная легочная гипертензия, что, по нашему мнению, в первую очередь связано с процессами неполной реабилитации МФЛ и наличием не полностью разрешенных процессов локального в легких ДВС-синдрома и интерстициального отека легких, что требует дальнейшей коррекции и проведения НВГД.

КИТ в сочетании с НВГД, проведенная во 2 группе больных ТсХБП, осложненной ХСН, в значительной мере способствовала улучшению параметров гомеостаза как в СВК, так и ОАК, реабилитации МФЛ из стадии 2 субкомпенсации до стадии 1а компенсации с начальными или 1б выраженными нарушениями. Как было отмечено, НВГД в основном влияет на спектр токсических веществ низкомолекулярного гидрофобного генеза и МСМ до 1500 Да, но при этом на олигопептиды МСМ до 5000 Да и высокой массы более 5000 Да, гидрофобные и амфифильные компоненты токсичности фактически не влияют, что также требует целенаправленного подбора диализных технологий у этих больных.

В 3 группе КИТ на фоне ВГД также, как и у больных 1, 2 групп, положительно повлияла на все звенья гомеостаза и, соответственно, параметры

общей и легочной гемодинамики, но в связи с крайней тяжестью состояния ХСН по сравнению с контрольной группой после процедуры еще сохранялись выраженные сдвиги. Высокопоточный бикарбонатный гемодиализ на фоне гипокоагуляции СВК и ОАК достаточно эффективно производил ультрафильтрацию излишней жидкости, корректировал водно-электролитный баланс, буферную емкость крови и легких. По ходу его проведения элиминировался спектр токсических веществ низкомолекулярной и олигопептидов средней массы, часть олигопептидов высокой молекулярной массы, вследствие чего ОЦК находился в зоне нормативных значений со сдвигом к верхней границе, наблюдались клинические признаки улучшения реологии и микроциркуляции. Анализ показателей систолической функции ЛЖ после КИТ на фоне ВГД выявил положительные процессы нормализации (количество больных с рестриктивным типом ДД значительно уменьшилось, возросла доля с псевдонормальным кровотоком) вследствие повышения ФВ, снижения КДО и КСО, также отмечалось достоверное статистически значимое снижение легочной гипертензии по показателям СДЛА, СрД ЛА, повышения АТ/ЕТ.

Однако, несмотря на проведенную КИТ в сочетании с ВГД и значительное клиническое улучшение состояния больных с ТсХБП, осложнённой тяжелой ХСН, рассматриваемые показатели все еще оставались повышенными относительно данных контрольной группы. КИТ на фоне ВГД, проведенная в 3 группе больных с ТсХБП, осложненной ХСН, в значительной мере способствует улучшению параметров гомеостаза как в СВК, так и в ОАК, реабилитации МФЛ из 3 стадии декомпенсации до стадии 1б компенсации с выраженными нарушениями, что требует дальнейших комплексных мер с включением в программу именно ВГД.

Согласно данным рекомендациям, нами был проведен анализ больных с ХБП 5 стадии за год диализной терапии для оценки критериев качества гемодиализа.

Ретроспективный анализ годовой летальности показал, что при сохраненном ФВ (50% и более) его уровень составляет 6,0%, при ФВ от 40% до 49% - 10,5%, при ФВ менее 40% - 24,2%.

Подобный анализ, осуществлённый среди проспективной группы, обнаружил, что в первой группе (ФВ 50% и более) уровень составляет 5,2%, во второй (ФВ 40% - 49%) - 7,4% и в третьей группе (ФВ < 40%) 11,1%.

## ВЫВОДЫ

1. Основными выявленными причинами ТсХБП являются: гломерулонефрит - 31,0%, артериальная гипертензия - 18,0, пиелонефрит - 17,0%, диабетическая нефропатия - 12,0%, мочекаменная болезнь - 7,0%, коллагенозы - 6,0%, поликистоз почек - 4,0%, амилоидоз - 2,0%, и др. - 3,0%; отмечается низкий индекс здоровья с наличием 2-3 сопутствующих заболеваний; у 65,0% пациентов имеются признаки 2-3 изменений со стороны сердечно-сосудистой системы (ГЛЖ и его ремоделирование - 76,0%, ишемическая болезнь сердца - 29,0%, перикардит - 27,0%, аритмии и блокады на фоне нарушения процессов реполяризации миокарда - 0,3%), разной степени выраженности ХСН с энцефалопатией смешанного генеза (уремическая, гемическая, гипоксическая) с проявлениями психических нарушений (75,0%) [3-А, 6-А].

2. У больных с ТсХБП со скоростью СКФ менее 15 мл/мин состояние и клиническое течение зависят от тяжести ХСН, ФВ ЛЖ, типа систолической и диастолической дисфункции левого и правого желудочков сердца, степени легочной гипертензии, режима нарушения общей гемодинамики, функционального состояния МФЛ, а также фактической остаточной компенсаторной функции почек, сердца и других защитных детоксицирующих систем организма [1-А, 2-А].

3. Больные с ТсХБП, осложненной ХСН, характеризуются патогномоничностью и многообразием клинических симптомов, характерных для коморбидного состояния при этих тяжелых патологиях, что требует особого персонализированного подхода в диагностике и их лечении [4-А, 5-А].

4. У больных ТсХБП, осложненной ХСН, происходят структурно-геометрические и функциональные нарушения: у 37,0% эксцентрическое ремоделирование ЛЖ; - у 32,0% концентрическое; у 17,0% эксцентрическое дилатационное, у 14,0% концентрическое дилатационное; систолическая дисфункция с развитием ДД ЛЖ: 1ст. гипертрофический тип у 10,0%, 2ст. псевдонормальный у 63,0%, 3ст. рестриктивный обратимый у 20,0% и

необратимый у 7,0%; легочная гипертензия от умеренной до выраженной степени, преобладающие во 2 и 3 группах; ДД ПЖ: I гипертрофический тип у 10,0%; II псевдонормальный у 63,0%; III рестриктивный у 27,0% соответственно [1-А].

5. У пациентов с ТсХБП, осложненной ХСН, выявляются 3 стадии нарушения МФЛ: в 19,0% - в стадии компенсации 1а начальные (нарушены до 50%) или 1б выраженные (нарушены более чем на 50%); в 54,0% - в стадии субкомпенсации; у 27,0% - в стадии декомпенсации, протекающие по типам 3а - обратимые изменения или 3б - необратимые изменения. Прогрессирующие нарушения МФЛ приводят к декомпенсации всех функций легких на фоне прогрессирующего ДВС-синдрома с коагулопатией потребления, выраженным повышением СДЛА и СрД ЛА, что негативно воздействует на систолическую и диастолическую функции левого и правого желудочков сердца и общие параметры гемодинамики, обуславливая выраженную респираторную недостаточность, плохо поддающуюся коррекции смешанную гипоксию и крайне тяжелое состояние больных [1-А, 2-А].

#### **Рекомендации по практическому использованию результатов исследования**

1. Для объективизации тяжести, прогноза, корректности в подборе программы КИТ у больных ХБП при СКФ менее 15 мл/мин рекомендуется в комплекс диагностических мероприятий обязательно включить: доплерографические исследования сердца для определения тяжести ХСН по ФВ (с низкой менее 40%, промежуточной - от 40% до 49% и сохраненной ФВ ЛЖ - 50% и более), типа систолической и ДДФ левого и правого желудочков сердца, степени легочной гипертензии, режима общего кровообращения; функционального состояния МФЛ и стадий их нарушения.

2. Всем больным с ТсХБП, осложненной ХСН, показан программный гемодиализ, но подбор его метода (НГД, НВГД, ВГД) необходимо проводить с учетом тяжести течения ХСН, степени волевических расстройств, остаточной функции почек, выраженности интерстициального отека легких и гипертензии,



типа нарушения кровообращения и других важных параметров гомеостаза (электролитный дисбаланс, глубина нарушения КОС, стадии ДВС и др.).

3. Больным с ТсХБП, осложненной ХСН, для ранней диагностики легочных осложнений, респираторной недостаточности, синдрома эндогенной интоксикации и ДВС-синдрома рекомендуется определение стадии нарушения МФЛ по В-А разнице показателей гомеостаза, которые проявляются в виде: компенсации (1а - начальные, 1б - выраженные нарушения), субкомпенсации и декомпенсации (3а - обратимые, 3б - необратимые изменения).

4. Пациентом с ТсХБП гипотензивную, диуретическую, метаболическую и другую терапию ХСН необходимо осуществлять с учетом остаточной СКФ почки, выявленных структурно-функциональных изменений сердца, вида ремоделирования ЛЖ, типа систолической и диастолической дисфункции левого и правого желудочков, выраженности легочной гипертензии, режима общего кровообращения (гипер-, гипо-, эукинетический), что способствует корректному подбору группы и дозы медикаментозных средств.

5. У больных с ТсХБП, осложненной ХСН, с целью профилактики и лечения респираторной недостаточности, прогрессирующего нарушения МФЛ, микротромбоза и интерстициального отека легких, снижения легочной гипертензии, нормализации систолической и диастолической функции левого и правого желудочков сердца дополнительно к базисной терапии рекомендуется ультразвуковое распыление гепарина и аргинина на аэрозольных частицах, размером не превышающих 5-10 мкм, 2 раза в сутки, попеременно в течение суток каждые 6 часов.

6. Протокольную комплексную терапию ТсХБП и ХСН рекомендуется оптимизировать с учетом персонально выявленных патогенетических звеньев нарушения гомеостаза, стадии МФЛ, типа систолической и диастолической дисфункции левого и правого желудочков сердца, степени легочной гипертензии и режима кровообращения с включением в программу НВГД или ВГД [4-А].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акалаев Р.Н. Проблемы патогенеза, клиники и лечения методами гемодиализа, гемосорбции и плазмафереза уремической интоксикации при хронической почечной недостаточности: дисс. ... докт. мед. наук. / Р.Н. Акалаев - М, 1996.
2. Александр Б. Алгоритм применения мочегонных препаратов в амбулаторной практике / Б. Александр, Т. Сергей // Медицинский вестник.- 2014.
3. Алексеев С.Н. Хроническая болезнь почек: эпидемиология, факторы риска, профилактика: учебное пособие / С.Н. Алексеев, Е.Б. Дробов. //- М., 2015.- Гл. 11.
4. Алиева Т.А. Изучение взаимосвязи между процессами ремоделирования сердца и нейрогуморальными факторами у больных хронической сердечной недостаточностью. / Т.А. Алиева, У.К. Камилова, Н.А. Нуритдинов // Российский национальный конгресс кардиологов.- Москва, 2018.- С. 884.
5. Анализ летальности в долгосрочном периоде наблюдения, у пациентов с различной фракцией выброса левого желудочка, госпитализированных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / С.Ю. Волкова [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов.- Москва, 2018.- С. 857.
6. Андриенко А.В. Нарушения гемореологических свойств при ДВС- синдроме и их коррекция с помощью плазмафереза / Андриенко А.В // дисс. к.м.н. - Барнаул, 2006.- С.131.
7. Андриевская Т.Г. Хроническая болезнь почек у пациентов с ишемической болезнью сердца // Т.Г. Андриевская, Н.Ю. Алексеева, Е.В. Душина // Нефрология и диализ.- 2009.- № 11(4).- С. 322-323.
8. Анемическая кардиомиопатия / Л.В. Козловская [и др.] // Анемия.- 2004.- Т. 1.- С. 29-34.

9. Арутюнов Г.П. Патофизиологические процессы в почках у больных ХСН / Г.П.Арутюнов // Сердечная недостаточность.- 2008.- Т.9, №5(49).- С.234–249.
10. Арутюнов, Г.П. Бета-блокаторы и почечный континуум / Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова // Клиническая нефрология.- 2009.- № 2.- С. 43-51.
11. Ассоциация Нефрологов. Российское диализное общество. Столичная ассоциация врачей нефрологов «Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемофильтрации»: клинические рекомендации.- Москва, 2016.
12. Бибков Б.Т. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации с 1998-2013 гг. Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского Диализного Общества / Б.Т. Бибков, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ.- 2016. - Т. 18, № 2. - С. 99-135.
13. Бокерия О.Л. Сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть / О.Л. Бокерия, О.Н. Кислицина // Анналы аритмологии.- 2013.- Т.10, № 3.
14. Васюка Ю.А. Рекомендации Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества / Ю.А. Васюка // Российский кардиологический журнал.- 2012.- Т. 3 (95).- С. 28.
15. Ватутин Н.Т. Долгосрочная прогностическая значимость гипонатриемии у больных хронической сердечной недостаточностью с различной фракцией выброса левого желудочка. / Н.Т. Ватутин, А.Н. Загоруйко, А.Н. Шевелёк // Российский национальный конгресс кардиологов. - Москва, 2018, С. 880.
16. Вахобов А.В. Детоксикационная функция легких и ее коррекция у родильниц с гестозами, осложненными острой почечной недостаточностью: дисс. ... к.м.н. / А.В. Вахобов - Душанбе, 2004, С. 238.
17. Вдовенко Л.Г. Продольная, циркулярная и радиальная деформация левого желудочка у больных сердечной недостаточностью с сохраненной

- фракцией выброса. / Л.Г. Вдовенко, Р.А. Либис, Н.В. Маслова // Российский национальный конгресс кардиологов.- Москва, 2018.- С. 546.
18. Вёрткин А.Л. Коморбидность / А.Л. Вёрткин, А.С. Скотников // Лечащий Врач.- 2013.- Т. 6.- С. 66-68.
  19. Владимирович К.Д. Структурно-функциональные изменения сердца у больных, находящихся на перитонеальном диализе / К.Д. Владимирович // - Санкт-Петербург, 2015.
  20. Влияние длительности программного гемодиализа на параметры центральной и периферической гемодинамики у пациентов с терминальной почечной недостаточностью / М.А. Труханова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия.- 2018.- Т. 27, №1.- С.22-26.
  21. Влияние кардиопротекции на состояние гемодинамики при лечении кардиоренального синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек / П.Г. Кравчун [и др.] // Международный медицинский журнал.- 2013.- Т. 19, № 1 (73).- С. 44-49.
  22. Влияние почечной дисфункции на сердечно-сосудистую систему. Возможности ранней диагностики почечной дисфункции / Б.Ж. Иманов [и др.] // Архив внутренней медицины.- 2018.- Т. 8(4).- С. 260-265.
  23. Влияние гемодиализа на свертывающую систему крови / Е.А. Стецюк [и др.] // Урология и нефрология.- 1988. - №4. - С.46-51.
  24. Волков М.М. Значимость нарушений фосфорно-кальциевого обмена в развитии костной и сердечно-сосудистой патологии у пациентов с хронической болезнью почек: дисс. д.м.н. / М.М. Волков - Санкт-Петербург, 2009.
  25. Выраженность клинических проявлений хронической сердечной недостаточности у пациентов с различной фракцией выброса левого желудочка, госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН // Л.В. Белокрылова [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов.- Москва, 2018.- С. 868.

26. Гамлетович Г.Н., Анатольевич А.Д. ХСН и ХБП: практические аспекты применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Статья. 2017.
27. Голивец Т.П. Современные аспекты диагностики и лечения хронической болезни почек: учебное пособие / Т.П. Голивец, Ю.И. Журавлев, С.В. Свидовская // - Белгород: Политекра, 2017.- С. 56-73.
28. Горошко О.М. Ликувальни властивости липофлавонолу та корвитину при експериментальній гострій нирковій недостатності: автореф.дисс. канд. фарм. наук / О.М. Горошко- Харків, 2009.- С. 27.
29. Давидкин Н.Л., Бакшеев М.Г., Кириченко Н.А. Клиникодиагностическое значение нарушений микроциркуляции у пациентов с гипертоническими кризами. Статья. 2014.
30. Давыдов В.В. Профилактика прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / В.В. Давыдов, Е.Л. Арехина // Российский кардиологический журнал.- 2019.- Т. 24 (3).- С. 76-81.
31. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // - М., 2006; 2-е изд.
32. Дзгоева Ф.У. Диастолическая дисфункция при различных вариантах гипертрофии левого желудочка у больных с терминальной стадией почечной недостаточности / Ф.У. Дзгоева, Т.М. Гатагонова, З.К. Кадзаева // Терапевтический архив.- 2013.- Т. 85(6).- С. 44-50.
33. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр). Российские клинические рекомендации.- М., 2009.
34. Диагностика и лечение острой и хронической сердечной недостаточности: рекомендации Европейского общества кардиологов.- Москва, 2014.- С. 68.
35. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности. Клинические рекомендации / С.Н. Терещенко [и др.] // Кардиологический вестник.- 2016.- №2.- С.3-33.

36. Добронравов В.А. Ишемия миокарда у больных на программном гемодиализе / В.А. Добронравов // Нефрология.- 2013.- Т. 17(1).- С. 49-59.
37. Европейские рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности //Внутренняя медицина.- 2008.- №5 - 6 (11-12).- С. 37 – 46.
38. Захарова Е.В. Проблемы диагностики и консервативной терапии хронической почечной недостаточности / Е.В. Захарова // Медицинский совет.- 2010.- №1, С.11-12.
39. Значение биомаркеров при первой декомпенсации хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / Никифорова Т.А. [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.- 2017.- № 10(6).- С. 46-51.
40. Зюзенков М.В. Классификации хронической сердечной недостаточности / М.В. Зюзенков, А.Ф. Лемешев // Журнал Белорусского государственного медицинского университета.- 2016.- №3.
41. Иванов А.О. Современное представление об участии метаболических нарушений в кардиоренальных взаимоотношениях / А.О. Иванов, А.Н. Шишкин // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.- 2018.- Т. 13.- С. 224-236.
42. Икромов Т.Ш. Гемодиализ, как предоперационный компонент интенсивной терапии у детей с уролитиазом, осложненным хронической болезнью почек / Т.Ш. Икромов // Здравоохранение Таджикистана.- 2017.- № 1(332).- С. 25-33.
43. Икромов Т.Ш. Состояние почечной гемодинамики у детей с уролитиазом, осложненным хронической болезнью почек / Т.Ш. Икромов //- Душанбе, 2017.
44. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап) / Ю.Н. Беленков [и др.] // Сердечная недостаточность.- 2011.- № 2.- С. 63-68.

45. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / Н.А. Мухин [и др.] // Терапевтический архив.- 2004.- Т. 76, № 6.- С.39-46.
46. Катюхин В.Н. Хроническое легочное сердце (легочная гипертензия вследствие патологии легких и/или гипоксии) / В.Н. Катюхин // Санкт-Петербургские врачебные ведомости.- 2018.- № 2.- С.35-43.
47. Кириллова В.В. Диагностическая дисфункция правого желудочка как ранний маркер бессимптомной хронической сердечной недостаточности / В.В. Кириллова // Российский национальный конгресс кардиологов.- Москва, 2018.- С. 877.
48. Кириллова В.В. Ремоделирование миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий при хронической сердечной недостаточности / В.В. Кириллова // Трансляционная медицина.- 2018.- Т. 5 (2).- С. 15–21.
49. Кириллова В.В. Способ ультразвуковой ранней диагностики венозной легочной гипертензии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / В.В. Кириллова // 2017.- № 16(13).- С. 218.
50. Клинические рекомендации: “Хроническая болезнь почек”. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации».- М., 2014.
51. Клинические рекомендации: РКО и ММФК. Ежемесячный научно-практический журнал, <<Кардиология>>, 2018.- Т.58 (6).- С. 11.
52. Кобалава Ж.Д. Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза и безопасность длительной терапии варфарином у больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями / Ж.Д. Кобалава // Журнал.- 2011.- Т.83, № 12.- С.43-48.
53. Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные синдромы / Ж.Д. Кобалава // Журнал.- 2011.- Т.83, № 12.- С. 5-11.
54. Кобалава Ж.Д. Основы кардиоренальной медицины / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, М.А. Ефремовцева // - М.: ГЭОТАР Медиа, 2014.- С. 256.

55. Кобалава Ж.Д. Проблема приверженности к антикоагулянтной терапии и пути ее решения / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, Е.А. Троицкая // Кардиология.- Москва, 2016.- Т. 56.- С.71-78.
56. Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К. Пути оптимизации диуретической терапии при застойной хронической сердечной недостаточности - место Торасемида пролонгированного высвобождения / Ж.Д. Кобалава, Г.К. Киякбаев // Кардиология.- Москва, 2014.- Т 54, № 4.- С. 69-77.
57. Козловская Л.В. Анемическая кардиомиопатия. / Л.В. Козловская, Ю.С. Милованов, В.В. Фомин // Анемия 2011; №1.- С. 29-34.
58. Коморбидность при хронической сердечной недостаточности с различной фракцией выброса левого желудочка / С.Ю. Волкова [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов.- Москва, 2018.- С. 890
59. Кравчун П.Г. Динамика уровней лейкотриена С4, факторов неспецифического воспаления, маркеров оксидативного стресса, кардиогемодинамики при включении водорастворимой формы кверцетина в терапию острой сердечной недостаточности. / П.Г. Кравчун, Л.А. Лапшина, В.И. Золотайкина //Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация».- 2012.- №4 (123), В.17.- С. 100-110.
60. Кришталь Т.Ю. Клинико-лабораторные параллели у больных с недостаточностью при различных методах лечения. / Т.Ю. Кришталь // - Автореф. канд.мед.наук.- 1994.
61. K/DOQI: Клинические практические рекомендации по хроническому заболеванию почек: Оценка, Классификация и Стратификация // [Электронный ресурс, 2002]: [http:// www. dialysis. ru/standard/doqi-ckd/g7.htm](http://www.dialysis.ru/standard/doqi-ckd/g7.htm).
62. Легочная гипертензия - новый аспект кардиоренального синдрома / Т.Е. Руденко [и др.] // Нефрология.- 2016.- № 20(2).- С. 48-52.



63. Легочная гипертензия - один из признаков поражения сердца при прогрессировании хронической болезни почек / Н.И. Соломахина [и др.] // Клиническая нефрология.- 2013.- №6.- С. 4-7
64. Легочная гипертензия - один из признаков поражения сердца при прогрессировании хронической болезни почек / Н.И. Соломахина [и др.] // Журнал «Клиническая нефрология» 2016. №6, С. 4-7.
65. Лечение хронической сердечной недостаточности. г. Тюмени / Е.М. Сергеева [и др.] // Медицинская наука и образование Урала.- 2015.- Т. 16. № 4.- С. 32-34.
66. Лечение внутрисосудистого свертывания крови у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / Л.Ц. Иоффе [и др.] // Анестезиология и интенсивная терапия. - 1997. - № 1(3).- С.69-74.
67. Лопушкова Ю.Е. Влияние мельдония в составе комплексной терапии на состояние эластических свойств артерий у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких / Ю.Е. Лопушкова, М.Е. Стаценко // Российский национальный конгресс кардиологов.- Москва, 2018.- С. 862.
68. Мавлонов А.Х. Гемодиализ в комплексной интенсивной терапии нереспираторных функции легких у больных с хронической почечной недостаточностью: дисс. ... к.м.н / А.Х. Мавлонов - Душанбе, 2011.- С.149.
69. Максимов М.Л. Выбор препарата для диуретической терапии: взгляд клинического фармаколога. / М.Л. Максимов, А.С. Ермолаева, А.В. Кучаева // РМЖ.- 2018.- №1(II).- С. 115-119.
70. Манафов Э.Н. Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа: хирургическая тактика: автореф. дис. ..к.м.н. / Э.Н. Манафов-Москва, 2015.- С. 4.
71. Мареев В. Ю. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев // Кардиология.- 2018.- Т. 58.- С. 6.

72. Мареев В.Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН / В.Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность.- 2013.- Т. 14, №7 (81).- С. 379-455.
73. Мареев В.Ю. Хроническая сердечная недостаточность / В.Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность.- Москва, 2017.- Т. 18.- С. 3-40.
74. Мареев В.Ю. Хроническая сердечная недостаточность / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность.- 2017.- Т.18 (1).- С. 3-40.
75. Махсумова З. Клиническое значение оценки нереспираторных функций лёгких у больных хронической почечной недостаточностью: дисс. .. к.м.н. / З. Махсумова - Душанбе, 2005.- С. 129.
76. Мацкевич С.А. Дисфункция почек при хронической сердечной недостаточности / С.А. Мацкевич, К.С. Атрошенко, М.И. Бельская // Сердечная недостаточность на коморбидной стадии.- 2017.- № 3.
77. Медведева Е.А. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии / Е.А. Медведева, Н.В. Шияева // Российский кардиологический журнал.- 2017.- Т. 141 (1).- С. 136-141.
78. Мирончук Н.Н. Особенности структурного ремоделирования сердца при хронической фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца с артериальной гипертензией / Н.Н. Мирончук // Терапевтический архив.- 2018.- № 04.- С. 29-34.
79. Моисеев В.С. Международные и национальные рекомендации по хронической болезни почек, профилактике и лечению атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета и сердечной недостаточности / В.С. Моисеев, Н.А. Мухин, А.В. Смирнов //.- Москва, 2013.
80. Моисеев В.С. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации Российского кардиологического общества (РКО), Научного общества нефрологов России (НОНР), РАЭ, РМОАГ, НОА / В.С. Моисеев, Н.А. Мухин, А.В. Смирнов //.- Москва, 2013.- С. 11-15, 21-31.

81. Моисеев В.С. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / В.С. Моисеев, Н.А. Мухин, А.В. Смирнов // Клиническая нефрология.-2014.- № 2.- С. 4-29.
82. Моисеев В.С. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: Стратегии кардио-нефропротекции / В.С. Моисеев, Н.А. Мухин, А.В. Смирнов // Eurasian Journal of Internal Medicine.- 2014.- Т. 1, № 04.- С. 04-232.
83. Моисеев В.С. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Клинические рекомендации / В.С. Моисеев, Н.А. Мухин, А.В. Смирнов // Российский кардиологический журнал.- 2014.- № 8 (112).- С. 7-37.
84. Моисеев С.В. Клиническая эффективность и безопасность применения петлевого диуретика торасемида /С.В. Моисеев// Кардиология.- 2006.- С. 4.
85. Мурадов А.А. Оптимизации диагностики и лечения острого гепатопульмонального синдрома у родильниц, перенесших тяжелую пре- и эклампсию: дисс. к.м.н. / А.А. Мурадов.- Душанбе, 2019.- 162с.
86. Мурадов А.М. Синдром нарушений нереспираторных функции легких / А.М. Мурадов //- Душанбе: Suman, 2000.- 324 с.
87. Мухин Н.А. Понятие о хронической болезни почек / Н.А. Мухин // Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание [Электронный ресурс] // М.: ГЭОТАРМедиа, 2016. - Режим доступа: [http://nmo.rosmedlib.ru/doc/ISBN\\_9785970437889-0003.html](http://nmo.rosmedlib.ru/doc/ISBN_9785970437889-0003.html).
88. Мухин Н.А. Поражение сердечно-сосудистой системы при заболеваниях почек / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев // Кардиология.- 2015.- № 2.- С. 63-66.
89. Мухин Н.А. Поражение сердечно-сосудистой системы при заболеваниях почек / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава // Кардиология.- 2015.- № 2 (5).- С. 63

90. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) / В.Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность.- 2010.- № 1.- С. 3-62.
91. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению / А.В. Смирнов [и др.] // Нефрология.- 2012.- № 16 (1).- С. 89-115.
92. Нефрология: неотложные состояния. Практическое пособие / Мухин Н.А. // - М., 2010.
93. Новикова Р.И. Особенности изменения системы гемостаза при критических состояниях различной этиологии / Р.И. Новикова, В.И. Черный, Г.И. Ермилов // Вестник интенсивной терапии. - 1996. - № 4. - С.24-28.
94. Нугманова А.М. Электролитные нарушения, хроническая болезнь почек, кардиоваскулярные осложнения / А.М. Нугманова, Г.Н. Чингаева, С.А. Диканбаева // Клиническая медицина Казахстана.- 2014.- № S1.- С.86-88.
95. Одинаев А.А. Пути прогнозирования и оценка степени тяжести состояния больных при острой почечной недостаточности / А.А. Одинаев // Медицина Кыргызстана.- 2012.- Т. 1, № 7.- С. 27-29.
96. Одиназода А.А. Острое повреждение почек и его осложнения у детей (диагностика, лечение и профилактика): автореф. дисс. ... д.м.н. / А. А. Одиназода.- Душанбе, 2019.- С. 351.
97. Оптимизация лечения больных ХСН с кардиопульмональной патологией / В.В. Евдокимов [и др.] // Журнал.- 2014.- Т. 4.- С. 12-18.
98. Особенности нарушения дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса / Коростовцева Л.С. [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов.- Москва, 2018.- С. 903.
99. Особенности функционального и эхокардиографического ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: результаты ретроспективного когортного

исследования / Ю.В. Ставцева [и др.] // Клиническая фармакология и терапия.- 2015.- Т. 24, №3.- С.73-79.

100. Оценка влияния ассоциированных с уреимией факторов сердечно-сосудистого риска на процесс ремоделирования миокарда левого желудочка у больных хронической болезнью почек / О.В. Пьянкина [и др.] // Современные проблемы науки и образования.- 2012.- № 3.
101. Оценка легочной гипертензии у пациентов с хронической болезнью почек до диализной стадии по данным эхокардиографии / М.П. Васильева [и др.] // Альманах клинической медицины.- 2014.- Т. 30.- С.12-17.
102. Первый опыт клинического применения двойного ингибитора ангиотензиновых рецепторов и неприлизина LCZ696 у больных с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса / Ж.Д. Кобалава [и др.] // Кардиология.- Москва, 2014.- Т. 6, № 55.- С.72-81.
103. Пилатович В.С. Особенности коррекции нарушений фосфатно-кальциевого обмена при терминальной почечной недостаточности / В.П., Романович, Л.М. Шилай // Клинич. Медицина.- Минск.- 1992.- Т. 70.- № 3-4.- С. 49-51
104. Плаксин Н.С. Коморбидность заболеваний сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек / Н.С. Плаксин, Т.М. Богданова // Международный студенческий научный вестник.-2018.- № 5.
105. Подзолков В.И. Хроническая болезнь почек как мультидисциплинарная проблема современной медицины / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина // Терапевтический архив.- 2018.- № 06.- С.121-129.
106. Предикторы ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Ю.В. Ставцева [и др.] // Вестник аритмологии.- 2015.- Т. 79.- С. 18-25.
107. Пулин А.А. Петлевые диуретики: нуждается ли в улучшении неизменный стандарт лечения / Пулин А.А., Т. Кустова, В.В. Фомин // Фарматека.- 2011.- № 14.- С. 30-34

108. Расыховна Б.А. Клинико-функциональные, гемодинамические и структурно-клеточные аспекты патогенеза хронической болезни почек у пациентов с ишемической болезнью сердца / Б.А. Расыховна //.- Ижевск, 2014.- С. 133.
109. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации / Ф.Т Агеев [и др.] // - ЭПОХА-ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006; №7(1): С. 112–115.
110. Резник Е.В. Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.В. Резник, Г.Е. Гендлин, В.М. Гущина // Нефрология и диализ.- 2010.- Т. 12, № 1.- С. 13-24.
111. Резник Е.В. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть1) / Е.В. Резник, И.Г. Никитин //Архивъ внутренней медицины.- 2019.- № 9(1).- С. 5-22.
112. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть 2) / Е.В. Резник, И.Г. Никитин // Архивъ внутренней медицины.- 2019.- № 9(2).- С. 93-106.
113. Руденко Т.Е. Факторы риска ремоделирования миокарда на II-IV стадии хронической болезни почек / Т.Е. Руденко И.М. Кутырина, М.Ю. Швецов // Терапевтический архив - 2012.- № 6.- С. 21-26.
114. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции / Ж.Д. Кобалава [и др.] // European Journal of Internal Medicine: Elsevier BV (Netherlands).- 2014.- Т. 1, № 04.- С. 234-257.
115. Сигитова О.Н. Анализ влияния протеинурического и непротеинурического вариантов гипертонической нефропатии на ремоделирование миокарда / О.Н. Сигитова, Э.И. Саубанова // Дневник Казанской медицинской школы.- 2014.- №2(5).

116. Сигитова О.Н. Профилактика, лечение, нефропротекция при хронической болезни почек / О.Н. Сигитова // Ремедиум Поволжье.- 2013.- № 1.- С. 28-32.
117. Смертность населения Российской Федерации - 2002 г.: статистические материалы Минздрава России.- Москва, 2003.- С.167.
118. Смирнов А.В. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии / А.В. Смирнов // Нефрология.- 2011.- № 2.- С. 11-19.
119. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечнососудистой болезни / А.В. Смирнов [и др.] // Нефрология.- 2006.- Т. 10, № 4.- С. 7-17.
120. Соломахина Н.И., Легочная гипертензия - один из признаков поражения сердца при прогрессировании хронической болезни почек / М.П.Васильева, Т.Е. Руденков // Клиническая нефрология. - 2013. - № 6. - С. 4-7.
121. Средние молекулы и проблема эндогенной интоксикации при критических состояниях различной этиологии. / Владыка А.С. [и др.] // Анестезиология и реаниматология.- 1987.- №2.- С.34-42
122. Суточные параметры периферического и центрального артериального давления у пациентов с различной этиологией терминальной почечной недостаточности / М.А. Труханова [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.- 2018.- №1.- С.58–63.
123. Тареева И.Е. Нефрология.- М.:Медицина, 2000.- С. 688.
124. Терапевтические стратегии лечения кардиоренального синдрома / Руденко Т.Е. [и др.] // Лечащий врач.- 2012.- №1.- С. 8-13.
125. Устимова В.Н. Нарушение гемостаза у пациентов, страдающих терминальной почечной недостаточностью / В.Н. Устимова // Крымский терапевтический журнал.- 2018.- №2.

126. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных хронической почечной недостаточностью / Волгина Г.В. [и др.] // Нефрология и диализ.- 2000.- Т. 4.- С. 252-259.
127. Факторы риска развития диастолической дисфункции миокарда левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек / Т.Е. Руденко [и др.] // Терапевтический архив.- 2018.- № 09.- С. 60-67.
128. Формин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Формин // Российский кардиологический журнал.- 2016.- Т 8.- С.7-13.
129. Харламова У.В. Прогнозирование развития сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической болезнью почек, находящихся на лечении программным гемодиализом: дисс. ... д.м.н. / У.В. Харламова.- Челябинск, 2013.- 308 с.
130. Харланова Н.Г. Синдром шокового легкого, вызванный эндотоксином / Н.Г. Харланова, Э.А. Бардахчян // Анестезиология и реаниматология. - 1991. -№. - С.37-40.
131. Хроническая сердечная недостаточность / Нестеров В.С. [и др.] // Кардиология.- 2018.- №7.- С. 11-14.
132. Хроническая сердечная недостаточность. РЦРЗ, Клинические протоколы МЗ РК // Кардиология.- 2013.- С. 1-8.
133. Частота встречаемости хронической болезни почек у кардиологических пациентов / Т.В.Жданова [и др.] // Лечащий врач. - 2016.- № 2.- С. 40-43.
134. Шамсиев Дж.А. Функции легких и коррекция их нарушений у больных с почечной недостаточностью: дисс. ... д.м.н. / Дж.А. Шамсиев.- М., 2003.
135. Шилова Е.М. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Методическое руководство для врачей / Е.М. Шилова //- Москва, 2012.- С. 52-68.
136. Шишкин А.Н. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек / А.Н. Шишкин, Д.В. Кирилук // Нефрология.- 2005.- Т.9, № 2.- С. 18-22.



137. Шляхто Е.В. Кардиология: Национальное руководство / Е.В. Шляхто //.- М., 2015. - С. 63-66.
138. Шляхто Е.В. Кардиоренальный синдром. Кардиология, Национальное руководство / Е.В. Шляхто //.- М.: Медицина, 2015.- С.691 -694.
139. Шутов А.М. Хроническая болезнь почек - глобальная проблема XXI века / А.М. Шутов // Клиническая медицина.- 2014
140. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом / М.Ш. Шамхалова [и др.] // Сахарный диабет.- 2018.- № 21(3).- С.160-169.
141. A prospective echocardiography evaluation of pulmonary hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States: prevalence and clinical significance / К. Ramasubbu [et al.] // Int. J. Gen. Med.- 2010.- V.3.- P. 279-286.
142. Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / W. Vandenberghe [et al.] // Cardiorenal Med.- 2015.- Vol. 6(2).- P. 116-128.
143. ADQI 7: the clinical management of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7 th ADQI consensus conference / A. Daveport [et al.] // Nephrol Dial Transplant.- 2010.- Vol. 25.- P. 2077-2089.
144. Agarwal R. Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients / R. Agarwal // Nephrol. Dial. Transplant.- 2012.- V.27.- P. 3908-3914.
145. Allon M. A Patient with Recurrent Arteriovenous Graft Thrombosis. Clinical journal of the American Society of Nephrology / M. Allon // CJASN. - 2015.- Vol.12.- P. 2255-2262.
146. Alkazar J.M. Ischemic nephropathy: clinical characteristics and treatment / J.M. Alkazar, J.L. Rodicio // Am.J.Kidney. Dis. - 2000. - Vol.36, №5. - P.883-893.
147. Avdoshina S. Cardiorenal interrelations in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and noninvasive strategy / S. Avdoshina, S. Villevalde, Z. Kobalava // Journal of Hypertension.- 2015.- Vol. 33.- P. 136.

148. Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure: Revisiting Paradigms / J. Nunez [et al.] // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*.- 2015.- V. 68 (5).- P. 426-35.
149. Cardiorenohepatic interrelations in patients with acute decompensated heart failure / A. Soloveva [et al.] // *European Journal of Heart Failure*.- 2015.- Vol. 17.
- 150 Cheung A.K. Is lipid control necessary in hemodialysis patients? / A.K. Cheung // *Clin J Am Nephrol*.- 2009.- N4.- S. 95-S.101.
- 151 Chronic Kidney Disease Stages 1-3: Screening, Monitoring, and Treatment. Comparative Effectiveness Review No. 37. Prepared by the Minnesota Evidencebased Practice Center under contract no. HHSA 290-2007-10064-I. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; - 2012. AHRQ publication no. 11(12)-EHC075-EF. / Fink H.A. [et al]. // - Accessed at [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84564/on](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84564/on) - 2013.
152. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. / A.S. Levey [et al.] // *Ann Intern Med*.- 2009.- Vol. 150.- P. 604-612.
153. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy / R.N. Foley [et al.] // *Kidney Int*.- 1995.- V. 47.- P. 186-192.
154. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study / L. Caballero [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*/- 2015.- Vol. 16.- P. 1031–1041.
155. Eddy A.A. Molecular basis of renal fibrosis / A.A. Eddy // *Pediatric nephrology*.- 2000.- V.15.- P. 290-301.
156. Foley R.N. Clinical epidemiology of cardiac disease in dialysis patients: left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease, and cardiac failure / R.N. Foley // *Semin. Dial*.- 2003.- V.16, № 2.- P.111-117.
157. Francescato H.D. Protective effect of quercetin on the evolution of cisplatin-included acute tubular necrosis / H.D. Francescato, T.M. Coimbra, R.S. Costa // *Kidney Blood Pres Res*.- 2004.- V.27, №23.- P.148-158.

158. Gowdak L.H. Underuse of American College of Cardiology. American Heart Association Guidelines in hemodialysis patients / L.H. Gowdak [et al.] // *Ren Fail.*- 2007.- V.29.- P. 559-565.
159. Gürbey Ocak Role of hemostatic factors on the risk of venous thrombosis in people with impaired kidney function / Gürbey Ocak [et al.] // *Am Heart Association.*- 2013.- V.129 (6).- P. 683-691.
160. Guyton A.C. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control-its infinite gain / A.C. Guyton // *Hypertension.*- 1990.- V.16.- P.725-730.
161. Jay Zeck. Whole Blood Platelet Aggregation and Release Reaction Testing in Uremic Patients / Jay Zeck // *Jornal BioMed Research International.* - 2013.- P.6.
162. Jessica A. Novel approach to percutaneous thrombolysis in large caliber clotted vascular access using ultrasound-accelerated thrombolysis / A. Jessica, J. Schellack. // *Vasc Access.*- 2015.- V. 16 (5).- P. 403-406.
163. John J.V. Рекомендации Европейского Общества (ЕОК) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности / J.V. John // *Российский кардиологический журнал.*- 2012.- № 4 (102).
164. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am J Kidney Dis.*- 2002.- Vol. 39 (2 Suppl 1).- S. 1-266.
165. KDIGO, 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int Suppl.*- 2013.- Vol. 3.- P. 1-136.
166. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int (Suppl.)*.- 2013.- Vol.3.- P. 1-150.
167. Klimenko A. Cardiorenhepatic syndrome in patients with acute decompensated heart failure / A. Klimenko, A.Soloveva, S.Villevalde, Z. Kobalava // *Journal of Hypertension.*- 2015.- V. 33.- P.334.

168. Kotovskaya Y. Cardiovascular calcification contributes to the loss of aortic-brachial stiffness mismatch in pre-dialysis chronic kidney disease / Y. Kotovskaya // *European Journal of Heart Failure*.- 2015.- T. 17.- P. 243-244.
169. Laribi S. Cardiohepatic Syndrome: Liver Injury in Decompensated Heart Failure / S. Laribi, A. Mebazaa // *Curr Heart Fail Rep*.- 2014.- V. 11(3).- P. 236-240.
170. Left ventricular systolic function monitoring in asymptomatic dialysis patients: a prospective cohort study/ Zoccali C. [et al.] // *J Am Soc Nephrol* - 2006; V.17: P.1460-1465.
171. Levey A. S. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2010; V. 80. P. 17-28.
172. Medvedeva E.A. Cardiorenal syndrome in chronic heart failure: pathogenesis, diagnosis, prognosis and treatment options / E.A. Medvedeva, N.V. Shilyaeva // *Russian Journal of Cardiology*.- 2017.- V. 141(1).- P. 136-141.
173. Muhammed B.A. Factors Associated with HIV/AIDS in Sudan-Hindawi / B.A. Muhammed, S.M. Mohamed // *BioMed Research International*.- 2013.
174. Pathophysiology of the Cardiorenal Syndromes: Executive Summary from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) / P.A. McCullough [et al.] // *Blood Purif*. - 2014; V.37(s2):P.2-13.
175. Payne J. Association of echocardiographic abnormalities with mortality in men with non-dialysis-dependent chronic kidney disease / J. Payne, S. Sharma, D.L. Dexter // *Nephrol Dial Transplant*.- 2012.- V.27 (2).- P.694-700.
176. Pabst S., Hammerstingl C., Hundt F. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis and without Dialysis: Results of the PEPPER-Study // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7(4). – P. e353107.
177. Parfrey PS Angiotensin-receptor blockers in the prevention or treatment of microalbuminuria. / P.S. Parfrey // *Annals of Internal Medicine*, 01 Jul 2009, 151(1):63-65.

178. Preliminary results of the Spanish Society of Nephrology multicenter study of quality performance measures: hemodialysis outcomes can be improved / J.M. Alcazar [et al.] // *Nefrologia*.- 2008.- Vol. 28(6).- C. 597-606.
179. Prevention of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7 th ADQI Consensus Conference / P.A. McCullough [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*.- 2010.- V.25.- P.1777-1784.
180. Pulmonary hypertension in dialysis patients: a cross-sectional Italian study / F. Fabbian [et al.] // *Int. J. Nephrol*.- 2010.- V. 20.- P.283-475.
181. Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients: prevalence and risk factors / A. Unal [et al.] // *Perit. Dial. Int*.- 2009.- V.29.- P.191-198.
182. Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients / M. Yigla [et al.] // *Kidney Int*.- 2009.- V.75.- P. 969-975.
183. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*.- 2015.- V.16.- P. 233–270.
184. Robert N. Foley b and Hassan N. Ibrahim / N. Robert // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*.- 2010.- V.19.- P.129-133.
185. Ronco C. Cardiorenal syndrome / C. Ronco // *J Am Coll Cardiol*.- 2008.- V.52 (19).- P. 1527-1539.
186. Scholfield M. Longitudinal Trends, Hemodynamic Profiles, and Prognostic Value of Abnormal Liver Function Tests in Patients With Acute Decompensated Heart Failure: An Analysis of the ESCAPE Trial. / M. Scholfield, M. Schabath, M. Guglin // *J Cardiac Fail*.- 2014.- V. 20(7).- P. 476-484.
187. Shah S. Cardiac Hepatopathy: A Review of Liver Dysfunction in Heart Failure / S. Shah, D. Sass // *Liver Res Open J*.- 2015.- V.1(1).- P.1-10.
188. Showalter J. Platelet aggregometry cannot identify uremic platelet dysfunction in heart failure patients prior to cardiac surgery / J. Showalter // *Journal Clinical Laboratory Analysis*.- 2017.- V.31.- P.5.

189. Shvecov M.Ju. Hronicheskaia bolezn' pochek kak obshhemedi- cinskaja problema: sovremennye prin- cipy nefroprofilaktiki i nefroprotektivnoj terapii [Chronic kidney disease is a medical problem: the modern principles nefroprofilaktiki and renoprotective therapy] / M.Ju. Shvecov // Consilium Medicum.- 2014.- Vol. 07.- P.51-64.
190. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report / A.S. Levey [et al.] // Kidney Int.- 2010.- V.80.- P.17-28.
191. Tonelli M. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review / M. Tonelli // J Am Soc Nephrol.- 2006.- V.17.- P. 2034-2047.
192. United States Renal Data System. United States Renal Data System 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Diseases; 2010. Accessed at [www.usrds.org/atlas10.aspx](http://www.usrds.org/atlas10.aspx) on 2013.
193. Yigla M., Fruchter O., Aharonson D. Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients // Kidney Int. - 2009. - Vol. 75. - P. 969–975.

**Публикации по теме диссертации**

- [1-А] Шокиров Т.М. Буферная активность легких, их влияние на кислотно-основное состояние и электролиты крови у больных терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной сердечной недостаточностью. / Т.М. Шокиров // Вестник академии медицинских наук Таджикистан. Том IX, № 3/31, 07-09-2019, С. 308-313.
- [2-А] Шокиров Т.М. Легочная гипертензия у больных в терминальной стадии хронической болезни почек, осложненной сердечной недостаточностью. / Т.М. Шокиров // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. - Душанбе, 2019. - № 3. - С. 89-93.
- [3-А] Шокиров Т.М. Функциональное состояние детоксикационной функции легких у больных в терминальной стадии хронической болезни почек, осложненной сердечной недостаточностью. / Т.М. Шокиров // Здравоохранение Таджикистана. - Душанбе, 2019. - № 3 (342), - С. 70-76
- [4-А] Шокиров Т.М. Некоторые аспекты развития и лечения хронической кардио-ренальной недостаточности. / Т.М. Шокиров // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. - Душанбе, 2021. - № 3. - С. 110-117.
- [5-А] Шокиров Т.М. Распространенность артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца среди неорганизованной популяции Ганчинского района Согдийской области. / Т.М. Шокиров // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. - Душанбе, 2015. - № 3. - С. 40-45.
- [6-А] Шокиров Т.М. Функциональное состояние гемодинамики большого круга кровообращения у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью. / Т.М. Шокиров // Научно-практический журнал ТИППМК. - Душанбе, 2021. – С.196-197.
- [7-А] Шокиров Т.М. Ретроспективный анализ причин, приводящих к развитию терминальной стадии хронической болезни почек у жителей

Таджикистана. / Т.М. Шокиров // Материалы ежегодной XXVIII научно-практической конференции с международным участием ИПОвСЗ РТ. – Душанбе, 2022. – С.48.

- [8-А] Шокиров Т.М. Гипокоагулирующая функция легких у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью. / Т.М. Шокиров // Материалы ежегодной XXVIII научно-практической конференции с международным участием ИПОвСЗ РТ. – Душанбе, 2022. – С.175-176.
- [9-А] Шокиров Т.М. Оценка эффективности внедрения клинического руководства по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии у взрослых на уровне ПМСП. / Т.М. Шокиров // Научно-практический журнал ТИППМК. - Душанбе, 2014. - № 4. - С. 79-81