

**ARTICLE INFO**Received: 21<sup>th</sup> December 2022Accepted: 29<sup>th</sup> December 2022Online: 31<sup>th</sup> December 2022**KEY WORDS****ОЦЕНКА ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ВЛИЯНИЕ ГЛИФЛОЗИНОВ НА ХРОНИЧЕСКУЮ СЕРДЕЧНУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, РАЗВИВШУЮСЯ НА ПОЧВЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ПОРОКОВ СЕРДЦА****Хотамова Райхон Сулаймоновна**

Бухарский государственный медицинский институт, Узбекистан

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7496229>**ABSTRACT**

*Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее распространенных клинических синдромов в мире и является одной из основных причин смертности и инвалидности как завершающая стадия ряда сердечно-сосудистых и других заболеваний органов [28].*

**Актуальность.** Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее распространенных клинических синдромов в мире и является одной из основных причин смертности и инвалидности как завершающая стадия ряда сердечно-сосудистых и других заболеваний органов [28].

Распространенность клинически выраженной ХСН в популяции остается значительной, в разных странах от нее страдает от 0,4 до 2 % населения и более [29]. Среди лиц старше 50 лет частота встречаемости ХСН возрастает до 6–10 % [31], а декомпенсация становится самой частой причиной госпитализации пожилых больных [33]. По подтвержденным данным, ХСН обнаружена у 7% населения Российской Федерации, 1,0 - 2,6% населения Европы, 2,2% США и показано, что с возрастом этот показатель более вероятно увеличивается. Эти цифры убедительно свидетельствуют об очевидной актуальности вопросов патогенеза, лечения и профилактики

сердечной недостаточности [15]. В последнее время большое внимание уделяется связи ХСН с поражением почек в рамках кардиоренального континуума: почки не просто являются органом мишенью сердечной недостаточности, а играют значительную роль в развитии и прогрессировании этого синдрома [21]. Считается, что многие факторы, ассоциирующиеся с развитием хронической болезни почек (ХБП), одновременно являются и традиционными сердечно – сосудистыми факторами риска (ФР) [11]. С другой стороны, не традиционные факторы кардиоваскулярного риска (анемия, хроническое воспаление, оксидативный стресс, гиперурикемия и др.) ассоциируются, а возможно, причинно обусловлены прогрессирующей дисфункцией почек [5]. До настоящего времени механизм развития ХБП у больных с ХСН окончательно не изучен [34]. Считается, что нарушение функции почек обусловлено, главным образом,



снижением сердечного выброса (СВ) и хронической гипоперфузией почек [25]. Однако нет доказательств взаимосвязи снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). СКФ у больных с ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ, по имеющимся данным, сравнима с СКФ у больных со сниженной ФВ ЛЖ [3]. Показано, что почки обладают удивительной способностью поддерживать СКФ: пока сердечный индекс (СИ) остается выше 1,5 л/мин/м<sup>2</sup>, почечный кровоток у больных с сердечной недостаточностью сохраняется. Лишь при снижении СИ ниже указанных значений он уменьшается [10]. В исследовании ESCAPE1 не было выявлено взаимосвязи между большинством гемодинамических показателей (за исключением давления в правом предсердии), измеренных при катетеризации легочной артерии, и креатинином сыворотки крови у 194 больных [17]. Это способствует снижению почечного кровотока, развитию ишемии и повреждения ткани почек. Причем, поскольку выносящие артериолы под влиянием ангиотензина II суживаются больше, чем приносящие, на ранних стадиях ХСН, несмотря на снижение почечного кровотока, повышаются почечное перфузионное давление и фильтрационная фракция (ФФ) и сохраняются нормальные значения СКФ (хотя связанная с этим гиперфильтрация способствует повреждению почечного фильтра и развитию микроальбуминурии, усугубляющей нарушение функционального состояния почек) В

последние годы в ряде наблюдений было подтверждено, что нарушение функции почек, сопровождающееся повышением уровня креатинина в сыворотке крови и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), ухудшает исход ХСН. [23]. При прогрессировании ХСН значительно снижается почечный кровоток, истощаются сосудорасширяющие нефропротективные системы, что способствует выраженному снижению почечного перфузионного давления, ФФ и, следовательно, уменьшению СКФ [16]. Помимо вазоконстрикторного действия, норадреналин, ангиотензин II, эндотелин и АДГ, несмотря на избыток внеклеточной жидкости, усиливают задержку натрия и воды почками [22]. Сначала это способствует сохранению внутрисосудистого объема и поддержанию экскреторной функции почек [20], однако затем усугубляет кардиальную дисфункцию вследствие повышения преднагрузки на сердце, а также связанные с ней нейрогуморальную активацию и, следовательно, нарушение функционального состояния почек [2]. Кроме влияния на почечную гемодинамику и реабсорбцию натрия и воды, ангиотензин II и альдостерон стимулируют продукцию мезангиальными клетками клубочков трансформирующего фактора роста  $\beta$ , под действием которого увеличивается синтез компонентов внеклеточного матрикса, таких, как бигликан, коллаген I типа и фибронектин [12]. Накопление клубочкового матрикса приводит к развитию нефросклероза морфологического субстрата ХБП [14]. На ряду со снижением сердечного



выброса и нейрогуморальными влияниями, основными звеньями, участвующими в развитии ХБП при ХСН, являются оксидативный стресс и активация системы воспаления [4]. В последние годы было доказано наличие оксидативного стресса, ассоциированного с повышением продукции активных радикалов кислорода и снижением уровня антиоксидантов, у больных с ХБП [8]. Показано, что оксидативный стресс способствует апоптозу некрозу кардиомиоцитов, развитию аритмий и эндотелиальной дисфункции [19].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что оксидативный стресс развивается и при ХСН [9]. Так, в миокарде больных, перенесших инфаркт, выявлено снижение антиоксидантной активности, которое тесно связано с прогрессированием сердечной недостаточности [6]. Длительная гипоксия и высокая концентрация уремических токсинов оказывают выраженное кардиотоксическое, вазотоксическое и нефротоксическое действие. Нефротоксические свойства уремических токсинов обусловлены в основном их способностью секретироваться в избыточных количествах в проксимальных сегментах нефрона и ускорять процессы тубулоинтерстициального фиброза, являющегося главной причиной потери почечной функции. В клетках проксимальных канальцев они активирует никотинамид аденин динуклеотид фосфат (НАДФ(Н)) – оксидазу и вызывают локальный оксидативный стресс, который с участием ядерного транскрипционного

фактора NF- $\kappa$ B индуцирует продукцию профибротического цитокина – ТФР- $\beta$ 1. Последний включается в процессы склеротического повреждения почечных канальцев и окружающей их интерстициальной ткани. ТФР- $\beta$ 1 является ключевым фактором в пролиферативной цепи не только в сердце и сосудах, но и при развитии нефросклероза, относится к классическим цитокинам, которые в активном состоянии стимулируют рост кардиомиоцитов и пролиферацию миофибробластов, одновременно оказывая на них антиапоптотическое влияние. В конечном итоге с ТФР- $\beta$ 1 связывают развитие гипертрофии миокарда, интерстициального фиброза, снижение эластических свойств миокарда и сосудов [30]. Источником ТФР- $\beta$ 1 в почках являются местные макрофаги, стимуляция и гиперэкспрессия ТФР- $\beta$ 1 приводят к активации синтеза коллагена и других компонентов матрикса в почках. Увеличение уровня ТФР- $\beta$ 1 в крови больных с ХСН и дополнительное нарастание этого цитокина в крови при соединении ХБП по сравнению с ХСН без ХБП отражает связь фибропластических процессов в почках и регулирует процесс коллагеногенеза а также нефросклеротических изменений в интерстициальной ткани почек [31]. Таким образом, как было указано выше, уремические токсины, секретирующиеся в избыточных количествах в проксимальных сегментах нефрона, увеличивают концентрацию ТФР- $\beta$ 1 и ускоряют процессы тубулоинтерстициального фиброза, являющегося главной



причиной потери почечной функции. Т.Yamamoto и соавт. полагают [27], что ТФР- $\beta$ 1 играет роль в прогрессировании гломерулосклероза и интерстициального фиброза. Иммуногистохимическим методом была отмечена выраженная экспрессия ТФР- $\beta$ 1 в гломерулах интерстиции при различных формах нефрита (IgA-нефропатии, фокально-сегментарном гломерулосклерозе, нефрите с полулуниями и диффузном пролиферативном волчаночном нефрите), сопровождающихся накоплением фибронектина, а также ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). Повышение количества мРНК ТФР- $\beta$ 1 отмечено в клубочках, а также в перигломерулярных и тубулоинтерстициальных областях, местах макрофагальной инфильтрации и отложений эндоплазматического ретикулама. В интерстиции ТФР- $\beta$ 1 экспрессировался макрофагами, а также клетками канальцев с перитубулярной моноклеарной инфильтрацией и артерий с утолщенной интимой [7]. М.Л. Нанчикеева, обследовав группу пациентов с артериальной гипертензией и поражением почек, определила, что имеется прямая корреляция между величиной микроальбуминурии (МАУ) и уровнем экскреции с мочой молекулярных медиаторов ТФР- $\beta$ 11 и коллагена IV типа, отражающих эндотелиальную дисфункцию и связанные с ней механизмы фиброангиогенеза – патофизиологической основы ремоделирования микрососудистого русла почки при гипертонической нефропатии. Дополнительно выявляемая тесная связь между

уровнем экскреции с мочой коллагена IV типа и степенью увеличения внутрпочечного сосудистого сопротивления (RI) в совокупности со снижением СКФ указывает на более поздний этап развития ранней стадии гипертонической нефропатии [32]. В современной медицине одним из ранних маркеров нарушения экскреторной функции почек является цистатин С. Цистатин-С впервые был обнаружен в 1961 г. в спинномозговой жидкости, позднее в моче при канальцевой протеинурии, в 1962 г. в сыворотке крови и других биологических жидкостях. Цистатин-С представляет собой полипептид, состоящий из 120 аминокислотных остатков с молекулярной массой 13,4 кДа. Он синтезируется многими клетками организма, постоянно поступает в кровоток, свободно фильтруется в клубочках почек, полностью метаболизируется в проксимальных канальцах и не секретируется в них [1]. Многочисленные исследования подтвердили высокую диагностическую ценность использования цистатина С в качестве маркера почечной экскреторной функции у взрослых пациентов. [24]. Преимущество исследования цистатина С как более раннего по сравнению с креатинином маркера повреждения почек (даже незначительного) обусловлено малой зависимостью его плазменного уровня от мышечной массы, пола и возраста (кроме детей до 1 года), а также практическим отсутствием канальцевой реабсорбции и секреции. Клиническая чувствительность определения цистатина С в отношении повреждения



почек составляет 86%, специфичность – 82% [26]. В результате недавних исследований была отмечена важная роль почечных канальцев в развитии и прогрессировании ХБП. Независимо от основного заболевания и наличия усугубляющих условий, патогенные механизмы, вызывающие прогрессирующее повреждение почек, сводятся к тубулоинтерстициальным заболеваниям, характеризующимся атрофией и гипоксией канальцев, повреждением перитубулярных капилляров и интерстициальным фиброзом, в конечном счете, объясняя необратимый процесс развития хронической уремии. [14]. В соответствии с этой точкой зрения, в настоящее время широко признается то, что степень снижения функции почек при ХБП скорее связана со степенью тубулоинтерстициального поражения, чем с тяжестью поражения клубочков. Действительно некоторые канальцевые белки определенным образом используются в исследовании патогенеза повреждения канальцев и перехода в хронический фиброз, который приводит к уремии [18]. Показателем нарушения функции проксимальных канальцев является –

$\beta$ 2-микроглобулин ( $\beta$ 2-МГ). Это – белок с молекулярной массой 12 кДа, считается частью легкой цепи мембраносвязанных HLA-антигенов. Небольшой размер позволяет  $\beta$ 2-МГ проходить через мембрану клубочков, после чего он почти полностью оглашается в проксимальных канальцах. При патологии клубочков замедляется скорость фильтрации  $\beta$ 2-МГ, поэтому его концентрация увеличивается в крови и уменьшается в моче. При повреждении канальцев уменьшается количество реабсорбированного  $\beta$ 2-МГ, поэтому его уровень в моче растет, а в крови падает. Чувствительность анализа мочевого  $\beta$ 2-микроглобулина 83%, специфичность – 80% [13].

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

## References:

1. Kh, K. U. Tosheva Kh. B., Khalilova FA Studying the frequency of the symptoms of gastroesophageal reflux disease. In *Proceedings of multidisciplinary International Scientific-Practical Conference "Current Issues of Science. Education and Inducation and Industry in Modern Research* (pp. 10-12).
2. Bekmurodovna, T. K., & Gadaevich, G. A. (2021). Dynamics of Renal Fibrosis Markers on the Basis of Complex Treatment in Chronic Heart Failure with Anemia.
3. Tosheva, K. B., Erkinova, N. E., Khalilova, F. A., Gadaev, A. G., & Djuraeva, N. O. (2020). Comorbid states in patients with chronic heart failure. Regional level of the problem (Preliminary Study). *Journal of Cardiovascular Disease Research*, 11(2), 59-65.



4. Khazratov, U. X., Narziev, S. S., & Tosheva, B. K. (2021). Effectiveness of nebulisotherapy in reflux-associated asthma. *ASIAN JOURNAL OF MULTIDIMENSIONAL RESEARCH*, 10(4), 944-948.
5. Гадаев, А. Г., Туракулов, Р. И., Курбонов, А. К., Тошева, Х. Б., Эркинова, Н. А., Халилова, Ф. А., & Джураева, Н. Д. (2019). Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечганда даволаш тамойиллари.
6. Гадаев, А. Г., Халимова, Х. Х., Элмуратов, Ф. Х., Тошева, Х. Б., & Халилова, Ф. А. (2018). Роль некоторых маркеров в оценке течения Хронического кардиоренального синдрома.
7. Тошева, Х. Б., & Кенжаева, З. О. (2014). Пропаганда здорового образа жизни в селе как механизм сохранения здоровья сельского населения.
8. Bekmurodovna, T. K., Erkinovna, E. N., Gadaevich, G. A., Oripovna, D. N., & Abdusalolovna, K. F. (2020). Comorbid States in Patients with Chronic Heart Failure. Regional Level of the Problem (Preliminary Study). *Journal of Cardiovascular Disease Research*, 11(2), 59-65.
9. Клычева, М. А., Тошева, Х. Б., Халилова, Ф. А., & Нуритов, А. И. (2015). Роль психологии семейного воспитания в формировании поведенческих реакций у подростков. *Наука молодых–Eruditio Juvenium*, (2), 75-79.
10. Хазратов, У. Х. (2022). Особенности Течения Бронхиальной Астмы В Условиях Жаркого Климата. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(4), 227-233.
11. Khotamova, R. S. (2022). Monitoring of Kidney Fibrosis Changes in Patients with Chronic Heart Failure. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(4), 199-204.
12. Bekmurodovna, T. K., & Chorievich, Z. A. (2021). Study of frequency indicators of comorbid states at different functional classes of heart failure. *ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal*, 11(3), 2556-2560.
13. Тошева, Х., & Кайимова, Д. И. (2017). Метаболик синдромнинг ривожланишида ирсиятнинг ахамияти. *Биология и интегративная медицина*, 1, 132.
14. Ашурова, Н. Г. (2022). Значение Немедикаментозной Коррекции Нарушений Углеводного Обмена. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(5), 10-22.
15. Джураева, Н. О. (2022). Оценка Кардиореспираторных Показателей На Основе Комплексное Лечение Хронической Обструктивной Болезни Легких Заболевание С Легочной Гипертензией. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(5), 23-30.
16. Khalilova, F., Tosheva, K., Gadaev, A., Erkinova, N., & Djuraeva, N. (2020). COMORBIDE CASES IN CARDIORENAL SYNDROME AND ITS IMPACT ON PATIENTS'QUALITY OF LIFE. *InterConf*.
17. Тошева, Х., Хазратов, У., & Нарзиев, Ш. (2020). РОЛИ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК В РАЗВИТИИ КОМОРБИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. *Журнал вестник врача*, 1(3), 93-96.
18. Гафуровна А.Н. (2022). Симуляционное обучение как метод современных технологий в медицинской практике студентов медицинских вузов. *Среднеевропейский научный бюллетень*, 24, 276-280.
19. Ашурова Нодира Гафуровна, Эркинова Нигора Эркиновна РОЛЬ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ



КОМПИТЕНТНОСТИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ // ORIENSS. 2021. №5.

20. Ашурова Н.Г. (2016). О натуре лекарственных средств в древневосточной медицине. Биология и интегративная медицина, (2), 189-199.

21. Ашурова Нодира Гафуровна (2020). Прополис и современные медикаменты. Биология и интегративная медицина, (2 (42)), 140-156.

22. Ашурова Нодира Гафуровна, & Эркинова Нигора Эркиновна (2021). РОЛЬ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КОМПИТЕНТНОСТИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ. Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences, 1 (5), 234-242.

23. Ашурова Нодира Гафуровна и Хазифа Хикматовна Тухтаева. (2021). РОЛЬ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КОМПЕТЕНЦИИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА. *Academicia Globe: Inderscience Research*, 2 (6), 303-307.

24. Khotamova R. S. Frequency of Comorbid Conditions in Chronic Heart Failure // *Middle European Scientific Bulletin*. – 2022. – Т. 24. – С. 260-264.

25. Khotamova R.S. The Role of Folk Medicine in the Treatment of Patients with Cardiovascular Diseases // *Central Asian Journal of Medical and Natural Science (ISSN:2660-4159)* Oct. 14, 2021. Page: 280-283.

26. Orifovna, D. N. (2021). Comparative Characteristic of the use of Glucose-Containing Drugs in A Complex and Separate with Diabetes Mellitus Associated with Chronic Renal Pathology. *CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES*, 393-396.

27. K.F. Abduljalolovna. Assessment of Intracardiac Hemodynamics and Electrolyte Balance in Various Hemodynamic Types of Chronic Heart Failure Accompanied By Anemia // *European Multidisciplinary Journal of Modern Science* 7,63-71, 2022

28. Gadaev A.G., Xalilova F.A., Elmuradov F.X., Tosheva X.B. Structural and functional changes in the kidneys and heart in patients with XSN. *Therapy Bulletin of Uzbekistan*. 2018. - 1 - S. 100-104.

29. K.F. Abduljalolovna. Assessment of Intracardiac Hemodynamics and Electrolyte Balance in Various Hemodynamic Types of Chronic Heart Failure Accompanied By Anemia // *European Multidisciplinary Journal of Modern Science* 7,63-71, 2022

30. Khalilova F. A. et al. COMORBIDE CASES IN CARDIORENAL SYNDROME AND ITS IMPACT ON PATIENTS'QUALITY OF LIFE // *EDITOR COORDINATOR*. – 2020. – С. 741.

31. Aslonova I. J. et al. The prevalence of chronic pyelonephritis in women with disturbed tolerance for glucose // *Asian Journal of Multidimensional Research (AJMR)*. – 2019. – Т. 8. – №. 11. – С. 81-85.

32. Aslonova I. Z., Erkinova N. E., Tosheva K. B. The prevalence of chronic pyelonephritis in women with disturbed tolerance for glucose // *International Journal of Pharmaceutical Research*. – 2019. – Т. 11. – №. 4. – С. 866-868.

33. Khotamova, R. S. (2021). The Role of Folk Medicine in the Treatment of Patients with Cardiovascular Diseases. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science (ISSN: 2660-4159)* Oct, 14, 280-283.



34. Khotamova, R. S. (2022). Frequency of Comorbid Conditions in Chronic Heart Failure. *Middle European Scientific Bulletin*, 24, 260-264.