

Изучение сравнительной эффективности действия лозартана и лизиноприла на гломеруло-тубулярные маркеры дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью

Камилова У. К., Расулова З. Д.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации. Ташкент, Узбекистан

Цель. Сравнить влияние лозартана и лизиноприла на гломеруло-тубулярные маркеры дисфункции почек у больных с I-III функциональным классом (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы. Обследованы 92 больных с I-III ФК ХСН. Первую группу (I) составили 47 больных, принимавшие в течение 6 мес. на фоне стандартной терапии лозартан; вторую группу (II) — 45 больных принимали на фоне стандартной терапии — лизиноприл. Всем пациентам определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ MDRD) и уровень ферментов в моче: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ).

Результаты. Результаты исследования показали, что СКФ (MDRD) <60 мл/мин у больных I и II групп наблюдалось у 18 (38,3%) и 17 (37,8%) больных, соответственно. Анализ исходных показателей уровня ферментов в моче, характеризующих функциональное состояние канальцев почек, показал у больных с СКФ (MDRD) <60 мл/мин достоверное ($p < 0,05$) увеличение уровня АЛТ, АСТ, ЩФ в моче: у больных I группы на 45,2%, 31,8%, 78,2%, у больных II группы — 43,6%, 33,5%, 73,9%, соответственно, по сравнению с боль-

ными при показателях СКФ (MDRD) >60 мл/мин. 6-месячное лечение с включением лозартана и лизиноприла привело к уменьшению уровня ферментов в моче и увеличению СКФ по сравнению с исходными значениями.

Заключение. СКФ и уровень ферментурии являются ранними признаками поражения тубулоэпителиального аппарата почек, и можно считать предикторами дисфункции почек у больных с ХСН. 6-месячное лечение с включением лозартана и лизиноприла увеличивает СКФ, и достоверно уменьшает уровень ферментурии и, тем самым, способствует улучшению состояния тубулоэпителиальной системы почек, и обладает нефропротективным эффектом.

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, хроническая сердечная недостаточность, ферментурия, дисфункция почек.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(2): 41–45
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-2-41-45>

Поступила 02/04-2014

Принята к публикации 13/04-2015

Comparison of losartan and lisinopril effectiveness for glomerular and tubular markers of renal dysfunction in chronic heart failure

Kamilova U. K., Rasulova Z. D.

Republic Specialized Scientific-Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation. Tashkent, Uzbekistan

Aim. To compare the losartan and lisinopril influence on glomerular and tubular markers rates of renal dysfunction in I-III functional class (FC) chronic heart failure (CHF).

Material and methods. Totally 92 patients studied with I-III FC CHF. First group (I) consisted of 47 patients taking losartan as addition to standard treatment for 6 months; second group (II) — 45 patients took lisinopril. All patients underwent glomerular filtration rate estimation (MDRD GFR) and enzymes levels in urine: alanine transaminase (ALT), aspartat transaminase (AST), alkaline phosphanase (AP).

Results. The results showed that GFR <60 ml/min in I and II groups was found in 18 (38,3%) and 17 (37,8%) patients, resp. Baseline data analysis of urine enzymes that characterize functional condition of renal tubules, showed that in GFR <60 ml/min patients there is significant ($p < 0,05$) increase of ALT, AST, AP in urine: for I group patients by 45,2%,

31,8%, 78,2%, resp., and for II group — 43,6%, 33,5%, 73,9%, resp., comparing to the patients with GFR >60 ml/min. Six month treatment with inclusion of losartan and lisinopril led to decrease of enzymes levels in urine to increase of GFR comparing to baseline.

Conclusion. GFR and the level of fermenturia are the early predictors of tubular epithelium in kidneys, and can be treated as early predictors of renal dysfunction in CHF. Six month treatment with losartan and lisinopril increases GFR and significantly decreases fermenturia, hence improving the condition of tubular epithelium and showin nephroprotective effect.

Key words: glomerular filtration rate, chronic heart failure, fermenturia, renal dysfunction.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(2): 41–45
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-2-41-45>

АДср — среднее артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ДП — дисфункция почек, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ККр — клиренс креатинина, Кр — креатинин, КРС — кардиоренальный синдром, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЩФ — щелочная фосфатаза.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +99890-9446211, +99890-979-89-40

e-mail: umida_kamilova@mail.ru

[Камилова У. К.* — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Расулова З. Д. — к.м.н., старший научный сотрудник].

В ряде ретроспективных исследований установлена связь между течением хронической сердечной недостаточности (ХСН) и дисфункцией почек (ДП), что сопровождается ухудшением прогноза выживаемости пациентов. Распространенность нарушения функции почек при ХСН по данным различных исследований колеблется от 25% до 60%. Аналогично фракции выброса левого желудочка при ХСН снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровень креатинина (Кр) рассматриваются в качестве независимых признаков неблагоприятного прогноза. При анализе результатов 16 рандомизированных, клинических исследований ($n=80098$), посвященных ХСН, было установлено, что 63% больных с ХСН имели легкую хроническую почечную недостаточность и 20% — умеренную и тяжелую. При этом редукция СКФ на каждые 10 мл/мин/ m^2 ассоциируется с 7% увеличением кардиоваскулярной смертности. Основными звеньями патогенеза ДП при ХСН являются снижение сердечного выброса, активация нейрогуморальных систем, воспаление и окислительный стресс [1-4].

Гиперферментурия, т.е. повышение уровня ферментов в моче, таких как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) и щелочная фосфатаза (ЩФ), является одним из маркеров, характеризующих дисфункцию тубулярного аппарата в почке. Высвобождение ЩФ связано с повреждением щеточной каемки и цитоплазматической мембраны тубулярного эпителия проксимальных канальцев, а увеличение ферментов АЛТ и АСТ связано с повреждением цитоплазматических мембран тубулярного эпителия. Снижение количества ферментов в моче у больных с ХСН + ДП на фоне лечения может являться показателем нефропротективной стратегии [5-7].

Сочетание ДП и ХСН и формирование кардиоренального синдрома (КРС) создает серьезные проблемы в плане определения терапевтической тактики, которая при этих коморбидных состояниях должна быть комбинированной [8-10]. На фоне этого стереотипа абсолютный контраст представляют результаты ряда исследований по эффективности β -адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) у больных с застойной формой ХСН + ДП: их применение оказалось даже более успешным, чем у лиц с нормальной функцией почек [8]. Роль ИАПФ и антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРА) в предотвращении возникновения КРС доказана, ИАПФ и АРА снижают исходно высокое давление в гломерулах почек, как результат гипертонуса эфферентных артериол, их спазма вследствие высокой активности ангиотензина II и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что в результате рано или поздно приводит к развитию гломерулосклероза. ИАПФ и АРА рекомендованы на различных стадиях кардиоваскулярного континуума, в т.ч. и при формировании ХСН, нефропатии различной этиологии, оказывают органопротектор-

ный эффект и улучшают клинические исходы. Их благоприятное влияние в отношении выживаемости и риска повторных госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН, является установленным фактом. В то же время специальных исследований, посвященных их роли при КРС, проведено не было. Теоретически при экстраполяции результатов исследований, посвященных ХСН и хронической болезни почек, можно предположить, что благоприятный эффект хронической нейрогуморальной блокады РААС в отношении снижения риска манифестации КРС более чем ожидаем [11, 12].

Цель настоящего исследования — сравнить влияние лозартана и лизиноприла на гломеруло-тубулярные маркеры ДП у больных с I-III ФК ХСН путем определения уровня ферментурии и СКФ.

Материал и методы

Обследованы 92 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией напряжения II-IV функционального класса (ФК), осложненной ХСН ФК I-III. Больные были рандомизированы на группы по ФК ХСН согласно классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (НУНА) по данным теста 6-минутной ходьбы и по шкале оценки клинического состояния больных. Длительность ХСН у больных составила в среднем $1,8 \pm 0,9$ лет.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

I группу составили 47 больных с I ФК ($n=13$), II ФК ($n=23$) и III ФК ХСН ($n=11$), принимавшие в течение 6 мес. на фоне стандартной терапии — лозартан; II группу — 45 больных с I ФК ($n=13$), II ФК ($n=22$) и III ФК ХСН ($n=10$) принимали на фоне стандартной терапии — лизиноприл, доза лозартана титровалась до 50-100 мг/сут. (средняя доза препарата составила $56,3 \pm 15,6$), лизиноприла до 10 мг/сут. (средняя доза препарата составила $8,9 \pm 2,6$). В схему терапии входила стандартная терапия: β -адреноблокаторы — бисопролол, средняя доза препарата $7,9 \pm 2,6$ мг; статины у больных с гиперхолестеринемией; у больных II и III ФК — верошпирон в дозе $20,5 \pm 5,6$ мг/сут., петлевые диуретики короткого курса по показаниям, антиагреганты. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц.

Всем пациентам проводили комплексное клиническое обследование, определяли уровень сыровоточного Кр и ферментов в моче: АЛТ, АСТ, ЩФ биохимическим методом на аппарате “Спектрофотометр СФ-46” [13]. Расчетным методом определяли клиренс креатинина (ККр) по формуле Кокрофта-Гаулта (Cockcroft-Gault) в мл/мин и СКФ по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) в мл/мин/ $1,73 m^2$.

Включенные в исследование больные ранее систематического регулярного комплексного лечения не принимали, прием ИАПФ и АРА II препаратов ранее был эпизодический.

При статистической обработке полученных данных использовали пакет электронных таблиц EXCEL 6.0 Windows-95. Параметры описывались в виде: среднее арифметическое \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), межгрупповые сравнения количественных переменных проводили с использованием критерия (t) Стьюдент. Для анализа зависимостей признаков рассчитывался коэффициент

ент парной корреляции Пирсона (r). При оценке качественных и количественных признаков рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). Критерием достоверности служило $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническое обследование больных основывалось на определении параметров гемодинамики. Анализ полученных данных показал, что гипертоническая болезнь была выявлена у 94% больных (таблица 1), показатели среднего артериального давления (АДср) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) представлены в таблице 2. Исходные показатели гемодинамики были сопоставимы в обеих группах (таблица 2). В динамике было достоверное улучшение параметров гемодинамики (АДср и ЧСС) без существенных различий в обеих группах ($p < 0,05$).

Результаты исследования показали, что у больных I группы I, II и III ФК ХСН показатели Кр составили $95,62 \pm 10,26$, $100,55 \pm 12,99$, $103,9 \pm 9,4$ мкмоль/л, соответственно, а у больных II группы — $96,08 \pm 6,6$, $102,3 \pm 15,09$, $105,75 \pm 9,38$ мкмоль/л, соответственно. При этом ККр у больных I группы с I, II и III ФК ХСН

составила $73,0 \pm 9,98$, $72,9 \pm 13,74$, $69,5 \pm 11,64$ мл/мин, во II группе — $74,8 \pm 11,9$, $74,7 \pm 11,0$, $66,8 \pm 13,8$ мл/мин, соответственно.

СКФ по формуле MDRD у больных I группы с I, II и III ФК ХСН составил $67,6 \pm 11,1$, $63,9 \pm 11,9$, $61,1 \pm 9,3$, во II группе — $65,08 \pm 9,06$, $64,53 \pm 9,06$, $60,6 \pm 10,3$ мл/мин/1,73 м², соответственно.

Анализ исходных показателей уровня ферментов в моче, характеризующих функциональное состояние канальцев почек, показал, что по мере увеличения ФК ХСН отмечено достоверное увеличение уровня АЛТ, АСТ, ЩФ в моче по сравнению с показателями контрольной группы: у больных I группы со II ФК ХСН на 48,2%, 33,8%, 80,2%, соответственно, ($p < 0,05$), у больных с III ФК ХСН на 82,6%, 56,5%, 107,4%, соответственно, ($p < 0,001$); у больных II группы со II ФК ХСН на 50,6%, 33,5%, 83,9%, соответственно, ($p < 0,05$), у больных с III ФК на 81%, 51,7%, 109,9%, соответственно, ($p < 0,001$) по сравнению с показателями контрольной группы (таблица 3).

Таким образом, установленное достоверное повышение уровня ферментов в моче (АЛТ, АСТ, ЩФ) по мере прогрессирования ХСН характеризует субклиническое нарушение функции почек, является ранним признаком поражения тубулоэпителиального аппарата почек, и можно считать достоверным предиктором дисфункции почек у больных ХСН.

Внимание многих исследователей привлекает поиск новых биологических маркеров тубулярного поражения у больных с КРС с мониторингом их концентрации и характеризующих эволюцию почечной и ХСН [14, 15].

Повышение активности ЩФ в моче характеризует степень повреждения поверхностных структур цитомембран, а увеличение АЛТ и АСТ свидетельствует о глубоких повреждениях цитоплазматических мембран тубулярного эпителия с выходом в просвет

Таблица 1
Клиническая характеристика больных, включенных в протокол исследования

Показатель	n (%)
Всего больных	92
Мужчины	60 (65%)
Женщины	32 (35%)
ХСН I ФК	26 (28,3%)
ХСН II ФК	45 (48,9%)
ХСН III ФК	21 (22,8%)
Гипертоническая болезнь	87 (94,6%)
Постинфарктный кардиосклероз	84 (91,3%)

Таблица 2
Исходные показатели ТШХ, гемодинамики у больных с ХСН I-III ФК (M±SD)

Показатели	ХСН ФК I		ХСН ФК II		ХСН ФК III	
	I группа (n=18)	II группа (n=19)	I группа (n=22)	II группа (n=21)	I группа (n=20)	II группа (n=20)
ТШХ (в метрах)	$456,9 \pm 20,22$	$454,4 \pm 21,95$	$378,6 \pm 25,0$	$384,17 \pm 25,3$	$237,3 \pm 33,5$	$240,3 \pm 28,5$
АДср	$126,0 \pm 11,6$	$129,0 \pm 13,9$	$122,0 \pm 9,2$	$120,0 \pm 11,5$	$96,9 \pm 12,7$	$102,3 \pm 14,5$
ЧСС	$84,1 \pm 24,2$	$88,5 \pm 22,5$	$91,8 \pm 16,2$	$89,6 \pm 14,5$	$96,2 \pm 15,4$	$90,5 \pm 11,8$

Примечание: ТШХ — тест 6-минутной ходьбы.

Таблица 3
Характеристика исходных показателей ферментов в моче у больных первой и второй групп в зависимости от ФК ХСН (M±SD)

Показатели	Контроль (n=20)	I группа больных (n=47)			II группа больных (n=45)		
		I ФК (n=13)	II ФК (n=23)	ФК III (n=11)	I ФК (n=13)	II ФК (n=23)	ФК III (n=11)
АЛТ, ед/л	$2,53 \pm 0,071$	$2,81 \pm 0,077$	$3,7 \pm 0,03^*$	$4,62 \pm 0,026^{**}$	$2,73 \pm 0,067$	$3,81 \pm 0,028^*$	$4,58 \pm 0,023^{**}$
АСТ, ед/л	$2,69 \pm 0,085$	$3,12 \pm 0,083$	$3,68 \pm 0,023^*$	$4,21 \pm 0,033^{**}$	$2,96 \pm 0,075$	$3,57 \pm 0,021^*$	$4,08 \pm 0,024^{**}$
ЩФ, ед/л	$0,81 \pm 0,049$	$1,12 \pm 0,043$	$1,46 \pm 0,028^*$	$1,68 \pm 0,019^{**}$	$1,17 \pm 0,033$	$1,49 \pm 0,024^*$	$1,70 \pm 0,018^{**}$

Примечание: * — достоверность $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ по отношению к контрольной группе.

Таблица 4

Характеристика уровня ферментов в моче в динамике при лечении у больных I группы с I-III ФК ХСН (M±SD)

Показатели	I ФК		II ФК		III ФК	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
АЛТ, ед/л	2,81±0,077	2,63±0,021	3,7±0,03	2,81±0,017*	4,62±0,026	3,12±0,021*
АСТ, ед/л	3,12±0,083	2,79±0,025	3,68±0,023	3,0±0,016*	4,21±0,033	3,08±0,015*
ЩФ, ед/л	1,12±0,043	0,93±0,030	1,46±0,028	0,93±0,011*	1,68±0,01	1,06±0,009*

Примечание: * — достоверность $p < 0,05$ по отношению к исходным значениям.

Таблица 5

Характеристика уровня ферментов в моче в динамике при лечении у больных II группы с I-III ФК ХСН (M±SD)

Показатели	I ФК		II ФК		III ФК	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
АЛТ, ед/л	2,73±0,067	2,6±0,041	3,81±0,028	3,42±0,019	4,58±0,023	3,55±0,017*
АСТ, ед/л	2,96±0,075	2,9±0,035	3,57±0,021	3,5±0,018	4,08±0,024	3,69±0,015*
ЩФ, ед/л	1,17±0,033	0,98±0,038	1,49±0,024	1,27±0,009	1,70±0,018	1,33±0,009*

Примечание: * — достоверность $p < 0,05$ по отношению к исходным значениям.

канальцев компонентов цитозоля. Ряд исследований подтверждают возможность оценки нарушений тубулоэпителиальной системы почек путем определения уровня ферментов в моче — АЛТ, АСТ, ЩФ и др., у больных с ревматоидным артритом и хроническим пиелонефритом. Энзимодиагностику можно рассматривать как маркер повреждения гломерулярного и тубулярного аппарата почки. Доказано использование ферментурии для нарушений функционального состояния почек на ранних этапах при РА и воспалительных заболеваний почек [7]. Изучалась степень повреждения почечных канальцев у больных ИБС, осложненной ХСН по данным экскреции с мочой ряда других ферментов (мальтазы и L-аланиламинопептидазы) и возможность его восстановления при различных схемах лечения [6]. Приведенные данные показали, что с появлением и прогрессированием ХСН степень канальцевой дисфункции возрастает параллельно степени дисфункции сердца. Также оценивалось влияние различных схем лечения (с применением и без применения лизиноприла) на возможность восстановления целостности эпителиального покрова проксимальных канальцев почек.

На фоне 6-месячного лечения с включением лозартана у больных с I и II ФК ХСН отмечалась тенденция к увеличению ККр на 11,2% и 9,4%, у больных с III ФК ХСН на 19,8% ($p < 0,05$), также было отмечено у больных I ФК достоверное повышение СКФ_{MDRD} на 26% ($p < 0,02$) и уменьшение Кр на 27,2% ($p < 0,05$), у больных II и III ФК с повышением СКФ_{MDRD} на 41,6% и ($p < 0,02$) и 23,3% ($p < 0,02$) с достоверным уменьшением Кр на 21,6% и 20,4% ($p < 0,02$), соответственно, по сравнению с исходными показателями.

На фоне 6-месячного лечения с включением лизиноприла у больных с I ФК ХСН отмечалась тенденция

к увеличению ККр на 9,8% и снижению Кр на 14,6%, и достоверное увеличение СКФ_{MDRD} на 19,7% ($p < 0,05$); у больных с II ФК ХСН тенденция к увеличению ККр на 8,6% достоверное увеличение СКФ_{MDRD} на 26% и уменьшение Кр на 17,4% ($p < 0,05$). А у больных с III ФК ХСН отмечалась только тенденция к улучшению показателей фильтрационной функции почек.

Анализ показателей СКФ_{MDRD} по группам показал, что среди всех больных с I-III ФК ХСН СКФ_{MDRD} < 60 мл/мин наблюдалось у 29 больных (31,5%). У больных с I ФК ХСН СКФ_{MDRD} < 60 мл/мин наблюдалось у 4 (15,4%) больных, у больных с II ФК ХСН у 16 (35,5%) больных, у больных с III ФК ХСН у 9 (40,9%) пациентов, соответственно. Можно отметить, что число больных со значимым снижением СКФ_{MDRD} < 60 мл/мин больше наблюдалось у больных со II и III ФК ХСН.

Через 6 мес. лечения в обеих группах было отмечено сокращение числа больных с СКФ_{MDRD} < 60 мл/мин, всего 18 пациентов, вероятно, это обусловлено улучшением перфузии почек вследствие улучшения сократительной способности миокарда.

На фоне 6-месячного лечения с включением лозартана у больных с I ФК ХСН была отмечена тенденция к уменьшению уровня ферментов в моче: АЛТ — на 6,4%, АСТ — 10,6%, ЩФ на 17%, а у больных II ФК ХСН было отмечено достоверное уменьшение АЛТ, АСТ, ЩФ на 24%, 18,5%, 36,3% ($p < 0,05$); у больных с III ФК ХСН на 32,5%, 26,8%, 36,9% ($p < 0,05$), соответственно, по сравнению с исходными значениями (таблица 4).

На фоне 6-месячного лечения с включением лизиноприла у больных с I и II ФК ХСН была обозначена тенденция к уменьшению уровня ферментов в моче по сравнению с исходными значениями, с достоверными уменьшением АЛТ, АСТ и ЩФ

у больных с III ФК ХСН на 22,5%, 9,6%, 21,8% ($p < 0,05$), соответственно, по сравнению с исходными значениями (таблица 5).

Таким образом, 6-месячное лечение с включением лозартана и лизиноприла улучшает функциональное состояние почек, увеличивая СКФ и уменьшая уровень ферментурии и тем самым обладает нефропротективным эффектом, сопоставимым с более выраженным эффектом у больных, принимавших лозартан, т.к. динамика улучшения СКФ у больных с I-III ФК ХСН, принимавших лозартан, имела достоверный характер. Наличие достоверного уменьшения уровня ферментурии (АЛТ, АСТ, ЩФ) у больных на фоне проведенного 6-месячного лечения и отсутствие статистически достоверного межгруппового различия по уменьшению уровня ферментурии у больных с I-III ФК ХСН, принимавших лозартан и лизиноприл, свидетельствовало о сопоставимости лечебного нефропротективного эффекта изучаемых препаратов.

Наблюдаемое в результате настоящего исследования снижение уровня ферментов в моче, как признака дисфункции тубулярного аппарата в почке, на фоне стандартного лечения с включением ИАПФ и АРА — лизиноприла и лозартана, согласуется с данными других авторов. По данным многих исследований положительное влияние ИАПФ и АРА обусловлено тем, что они снижают исходно высокое давление в гломерулах почек, которое рано или поздно приводит к развитию гломерулосклероза. Повышение интрагломерулярного давления является результатом гипертонуса эфферентных артериол, т.е. их спазма вследствие высокой активности ангиотензина II. Повышение РААС — характерная особенность течения ХСН.

Литература

1. Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, et al. Epidemiology of cardio-renal renal syndromes: workgroup statements from the 7 th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1777-84; 1406-16.
2. Meisinger Chr, Doring A, Lowel H. for KORA Study Group. Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and allcause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population. *Eur Heart J* 2006; 27(10): 1245-50.
3. Ronco C, McCullough PA, Anker SD. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010; 31: 703-11.
4. Soni S, Fahuan Y, Ronco C, Cruz DN. Cardiorenal syndrome: biomarkers linking kidney damage with heart failure. *Biomarkers Med* 2009; 3(5): 549-60.
5. Arkhipov EV, Sigitova ON. Structural and functional disorders of nephrocyte cell membranes in chronic kidney disease. *Kasan State Medical University* 2011; (92) 6: 887-90. Russian (Архипов Е.В., Сигитова О.Н. Структурно-функциональные нарушения клеточных мембран нефроцитов при хронических заболеваниях почек. *Казанский медицинский журнал* 2011; (92) 6: 887-90).
6. Kopylov VU. Degree of epithelial damage of the renal tubules in patients with coronary heart disease complicated by chronic heart failure, and the possibility of recovery by using different treatments. *Bulletin of OSU* 2006; 6 (2): 160-3. Russian (Копылов В.Ю. Степень повреждения эпителия почечных канальцев у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, и возможность его восстановления при использовании различных схем лечения. *Вестник ОГУ* 2006; 6 (2): 160-3).
7. Mavlyanov IR, Akbarova GP, Habilova NL. The state of the tubuloeptelial system of the kidneys in patients with rheumatoid arthritis, depending on the duration of the disease. *Preventive medicine* 2009; 3: 14-9. Russian (Мавлянов И.Р., Акбарова Г.П., Хабилова Н.Л. Состояние тубулоэпителиальной системы почек у больных ревматоидным артритом в зависимости от длительности заболевания. В помощь практикующему врачу. *Профилактическая медицина* 2009; 3: 14-9).
8. Atroshenko ES. The patient with combine heart failure and renal failure. *Medical news* 2007; 10: 11-5. Russian (Атрошенко Е.С. Больной с сочетанной хронической сердечной и почечной недостаточностью: проблемы и пути их решения. *Медицинские новости* 2007; 10: 11-5).
9. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation* 2010; 121(23): 2592-600.
10. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney International* 2008; 73(9): 1008-16.
11. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl.)* 2013; 3: 1-150.
12. Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 127-32.
13. Kamishnikov VS. Handbook on clinical and biochemical laboratory diagnostics. Belarus 2002; 2 volumes in 2nd: 463 p. Russian (Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Беларусь: в 2 т. 2-е изд., 2002; 463 с).
14. McCullough PA, Haapio M, Mankad S, et al. Prevention of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7 th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1777-84.
15. Ozer JS, Dieterle F, Troth S, et al. A panel of urinary biomarkers to monitor reversibility of renal injury and a serum marker with improved potential to assess renal function. *Nat Biotechnol* 2010; 28(5): 486-94.

Как показали результаты применения рамиприла, эналаприла у больных сахарным диабетом, у пациентов после эпизода острого инфаркта миокарда, ИАПФ являются эффективными нефропротекторами для первичной профилактики нефропатий. На большом материале, например, в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) обследованы 7674 больных с альбуминурией, леченных рамиприлом в течение 4,5 лет, по вторичной профилактике прогрессирования ДП показана их высокая эффективность не только у пациентов с микроальбуминурией, но и при тяжелом поражении почек [8, 11]. Эти выводы были получены в ряде исследований при использовании разных ИАПФ: рамиприла, эналаприла, лизиноприла.

Заключение

У больных с ХСН по мере прогрессирования заболевания отмечается субклиническое нарушение функции почек, характеризующееся увеличением Кр и снижением ККр, СКФ, которое ассоциируется с процессами ремоделирования левого желудочка.

Повышение уровня ферментов в моче является ранним признаком поражения тубулоэпителиального аппарата почек и достоверным предиктором ДП у больных с ХСН.

6-месячное лечение больных с ХСН I-III ФК с включением лозартана и лизиноприла увеличивает СКФ, и достоверно уменьшает уровень ферментурии, тем самым, способствует улучшению состояния тубулоэпителиальной системы почек, и обладает нефропротективным эффектом, с более выраженным эффектом у больных, принимавших лозартан.