

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК: 616.61-07:616.12-008.46:616.12-008.331.1-08



Динамика экскреции биомаркеров повреждения почек у больных с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью, при комбинированной антигипертензивной терапии и лечении сердечными гликозидами

В. В. Жежа¹, Е. М. Евсиков², Н. В. Теплова²,
О. Б. Кузьмин¹, М. В. Столбова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт клинической медицины, Москва, Россия

Контактная информация:

Жежа Владислав Викторович,
ФГБОУ ВО ОрГМУ
Минздрава России,
Парковый пр., д. 7, Оренбург,
Россия, 460002.
E-mail: zhezha56@mail.ru

Статья поступила в редакцию
01.08.25 и принята к печати 11.03.26.

Резюме

Актуальность. Сочетание почечной и сердечной недостаточности характеризуется как кардиоренальный синдром (КРС) и представляет собой существенную клиническую проблему, связанную с неблагоприятным прогнозом для жизни пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Комбинированная терапия, включающая антигипертензивные и антипротеинурические препараты, а также гиполипидемические и антиагрегантные средства, теоретически способна улучшать сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с нефросклерозом и хронической болезнью почек (ХБП). Однако в настоящее время имеются противоречивые сведения о роли сердечных гликозидов (СГ) в формировании нефропротективных эффектов у больных АГ с С2 стадией ХБП и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а безопасное назначение этих препаратов при коморбидной патологии часто является сложной задачей.

Цель исследования — оценить влияние антигипертензивной терапии бета-адреноблокаторами (БАБ) 2-го и 3-го поколения в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), диуретиками с добавлением СГ на признаки субклинического повреждения клубочков и канальцев почек у пациентов с эссенциальной и нефрогенной АГ, с С2 и С3а стадиями ХБП и с постоянной формой фибрилляции предсердий (ПФП) в сочетании с ХСН с сохранной фракцией выброса (сФВ) I-II ФК по динамике альбуминурии и экскреции мочевых биомаркеров канальцевого повреждения липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), и молекулы повреждения почки-1 (KIM-1) за период наблюдения в течение 3 и 6 месяцев. **Материалы и методы.** В наблюдательное исследование были включены 44 больных (12 мужчин и 32 женщины, возраст от 42 до 76 лет, средний возраст $56,8 \pm 9,4$ года) с эссенциальной и нефрогенной АГ (с хроническим пиелонефритом вне обострения), с С2 и С3а стадиями ХБП и с ПФП

в сочетании с ХСНсФВ (ФК I–II). Все пациенты по клиническим показаниям были распределены на 2 группы. В 1-й группе ($n = 18$) проводилась комбинированная антигипертензивная терапия иАПФ, БАБ и диуретиками с одновременным назначением СГ для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС). Во 2-й группе (сравнения, $n = 26$) была проведена аналогичная антигипертензивная терапия без использования СГ, у которых ЧСС контролировалась назначением БАБ. Исходно и через 3 и 6 месяцев в обеих группах оценивали влияние назначенной терапии на тубулоинтерстициальное и клубочковое повреждение почек по изменению концентрации в моче биомаркеров NGAL, KIM-1 и альбумина. **Результаты.** В группе пациентов с АГ, ХБП и ПФП с ХСНсФВ, получавших терапию СГ, через 3 и 6 месяцев наблюдалось увеличение средних значений скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и снижение уровня сывороточного креатинина, по сравнению с показателями контрольной группы. При этом терапия СГ у всех пациентов сопровождалась увеличением альбуминурии, что не отмечалось при комбинированной антигипертензивной терапии (иАПФ, БАБ и диуретиками) без использования СГ. **Заключение.** Применение СГ в сочетании с комбинированной антигипертензивной терапией положительно влияло на азотовыделительную функцию почек у пациентов с АГ и ПФП с ХСНсФВ и характеризовалось уменьшением концентрации креатинина в сыворотке крови и, соответственно, увеличением средних значений СКФ, но одновременно сопровождалось повышением уровня альбуминурии. Полученные данные свидетельствуют о необходимости индивидуального подхода к назначению СГ у пациентов с ПФП и ХСН в сочетании с АГ и ХБП.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, биомаркеры повреждения почек, сердечные гликозиды, антигипертензивная терапия

Для цитирования: Жежа В. В., Евсиков Е. М., Теплова Н. В., Кузьмин О. Б., Столбова М. В. Динамика экскреции биомаркеров повреждения почек у больных с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек, осложненной хронической сердечной недостаточностью, при комбинированной антигипертензивной терапии и лечении сердечными гликозидами. Артериальная гипертензия. 2026;32(2):173–181 <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2026-2561>. EDN: HSDBDP

Urinary excretion of kidney damage biomarkers in hypertensive patients with chronic kidney disease, chronic heart failure, and with combined antihypertensive therapy and cardiac glycosides

V. V. Zhezha¹, E. M. Evsikov², N. V. Teplova²,
O. B. Kuzmin¹, M. V. Stolbova¹

¹ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author:

Vladislav V. Zhezha,
Orenburg State Medical University,
Parkovy ave, 7, Orenburg, 460014 Russia.
E-mail: zhezha56@mail.ru

Received 1 August 2025;
accepted 11 March 2026.

Abstract

Background. The combination of renal and heart failure is characterized as cardiorenal syndrome (CRS) and represents a significant clinical problem associated with an unfavorable prognosis for patients with arterial hypertension (HTN). Combination therapy, including antihypertensive and antiproteinuric drugs, as well as lipid-lowering and antiplatelet agents, theoretically has the potential to improve cardiovascular and renal outcomes

in patients with nephrosclerosis and chronic kidney disease (CKD). However, there is currently conflicting information regarding the role of cardiac glycosides (CGs) in promoting renal protection in patients with hypertension, stage C2 CKD, and chronic heart failure (CHF), and the safe administration of these drugs in patients with comorbid conditions is often challenging. **Objective.** To evaluate the effect of antihypertensive therapy with second- and third-generation beta-blockers (BB) in combination with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) and diuretics with the addition of glycemic control (GCU) on signs of subclinical glomerular and tubular damage in patients with essential and nephrogenic hypertension, stages C2 and C3a of CKD, and persistent atrial fibrillation (PAF) combined with CHF with preserved ejection fraction (pEF) in functional classes I and II, based on the dynamics of albuminuria and excretion of urinary biomarkers of tubular damage, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), and kidney injury molecule-1 (KIM-1), over a 3- and 6-month follow-up. **Design and methods.** The observational study included 44 patients (12 men and 32 women, aged 42 to 76 years, mean age $56,8 \pm 9,4$ years) with essential and nephrogenic hypertension (with chronic pyelonephritis outside of exacerbation), with C2 and C3a stages of CKD and with PAF in combination with CHFpEF (FC I-II). All patients were divided into 2 groups according to clinical indications. In the 1st group (n = 18), combined antihypertensive therapy with ACE inhibitors, β -blockers and diuretics was carried out with simultaneous administration of CG for heart rate (HR) control. In the 2nd group (comparison, n = 26), similar antihypertensive therapy was carried out without CG, and HR was controlled by β -blockers. At baseline, 3, and 6 months, the impact of the prescribed therapy on tubulointerstitial and glomerular kidney damage was assessed in both groups based on changes in urinary concentrations of the biomarkers NGAL, KIM-1, and albumin. **Results.** In the group of patients with hypertension, CKD, and PAF with CHFpEF receiving CGs, an increase in mean glomerular filtration rate (GFR) and a decrease in serum creatinine levels were observed after 3 and 6 months, compared with the comparison group. Moreover, CG therapy was associated with an increase in albuminuria in all patients, which was not observed in patients receiving combination antihypertensive therapy (ACE inhibitors, beta-blockers, and diuretics) without CGs. **Conclusion.** The use of CGs in combination with antihypertensive therapy had a positive effect on renal nitrogen excretion in patients with hypertension and pulmonary fibrosis with CHF and was characterized by a decrease in serum creatinine and, accordingly, an increase in mean GFR. However, it was also accompanied by an increase in albuminuria. These data indicate the need for an individualized approach to CGs prescribing in patients with pulmonary fibrosis and CHF combined with HTN and CKD.

Keywords: cardiorenal syndrome, arterial hypertension, chronic kidney disease, kidney injury biomarkers, cardiac glycosides, antihypertensive therapy

For citation: Zhezha VV, Evsikov EM, Teplova NV, Kuzmin OV, Stolbova MV. Urinary excretion of kidney damage biomarkers in hypertensive patients with chronic kidney disease, chronic heart failure, and with combined antihypertensive therapy and cardiac glycosides. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2026;32(2):173–181. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2026-2561>. EDN: HSDBDP

Введение

Сосуществование почечной дисфункции (ПД) и сердечной недостаточности (СН) у одного пациента послужило основанием для объединения их в единый термин, получивший название «кардиоренальный синдром» (КРС). КРС представляет собой, по данным В. Giam и соавторов (2016), существенную клиническую проблему и связан с неблагоприятным прогнозом для жизни пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [1]. Характер повреждения почечных структур и его причины при хронической сердечной недостаточности (ХСН) стали предметом целого ряда исследований, в которых использовалось определение концентрации в моче биомаркеров — молекулы повреждения почек 1 (kidney injury molecule, KIM-1) и N-ацетил-D-глюкозамин (N-Acetyl-D-Glucosamine, NAG) в со-

поставлении с уровнем N-концевого пропептида натрийуретического гормона (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NTproBNP) у пациентов с хронической и острой СН. Результаты полученных данных позволили установить, что уровень KIM-1 в моче был связан с худшими исходами при ХСН, а при острой СН коррелировал с высоким риском повторной госпитализации с декомпенсацией СН [2]. Частота возможных канальцевых поражений почек у пациентов с острой сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ОСНсФВ), по данным Y. Otaki и соавторов (2023), увеличивалась с прогрессированием функционального класса ХСН и ростом альбуминурии, а высокое соотношение β 2-микроглобулина к креатинину в моче (BM/KP, urinary β 2 microglobulin-creatinine, UBCR), отмеченное при повреждении канальцев почек,

оценивалось как биомаркер прогрессирования СН, связанный с тяжестью и клиническими исходами СНсФВ и хронической болезни почек (ХБП) [3].

Многофакторный подход к терапии больных с АГ и ХБП, включающий назначение антигипертензивных и антипротеинурических препаратов, а также липидснижающих и антиагрегантных средств, теоретически способен улучшать сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с нефросклерозом, а контроль артериального давления (АД) считается основным способом предотвращения прогрессирования ХБП у пациентов [4]. По этой причине методы лечения КРС, включающие назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и новых антигипертензивных препаратов, ингибирующих почечные механизмы хронической активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), вероятно, способны оказывать ренопротекторное действие [1]. Согласно данным ряда завершенных рандомизированных исследований, несколько классов антигипертензивных средств, таких как диуретики, иАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторы (БАБ) и блокаторы кальциевых каналов (БКК), способны предупреждать повреждение органов-мишеней, связанное с ремоделированием сердца или нефропатией у пациентов с АГ и ХБП [5–7]. Применение препаратов, рекомендуемых при ХСН, ставит перед врачами задачу выбора оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с коморбидной патологией, особенно в случае сочетания с ХБП. Однако безопасное назначение этих препаратов, в том числе сердечных гликозидов, пациентам с СН и ХБП часто является сложной задачей [8].

Цель исследования — оценить влияние антигипертензивной терапии БАБ 2-го и 3-го поколения в сочетаниях с иАПФ и диуретиками с добавлением СГ на признаки субклинического повреждения клубочков и канальцев почек у пациентов с эссенциальной и нефрогенной АГ, с С2 и С3а стадиями ХБП и с постоянной формой фибрилляции предсердий (ПФП) с ХСНсФВ I–II ФК по динамике альбуминурии и экскреции мочевых биомаркеров канальцевого повреждения NGAL и KIM-1 за период наблюдения в течение 3 и 6 месяцев.

Материалы и методы

В обсервационное исследование были включены 44 пациента (12 мужчин и 32 женщины, возраст от 42 до 76 лет, средний возраст $56,8 \pm 9,4$ года) с эссенциальной и нефрогенной АГ (с хроническим пиелонефритом вне обострения), с С2 и С3 стадиями ХБП и с ПФП, сочетающейся с ХСНсФВ (ФК I–II). Все больные были распределены на 2 группы по

клиническим показаниям. В 1-й группе ($n = 18$) проводилась комбинированная антигипертензивная терапия иАПФ, БАБ и диуретиками с одновременным назначением СГ для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) в связи с невозможностью назначения БАБ [9]. Во 2-й группе (сравнения, $n = 26$) было проведено аналогичное медикаментозное лечение без использования СГ, у которых для контроля ЧСС использовались БАБ. В каждой из групп для оценки их сопоставимости с целью выявления нефропротективных свойств СГ данные пациентов анализировали по степени ограничения функциональной активности (ХСН ФК) [9], по стадиям ХБП согласно критериям Национальных российских рекомендаций по выявленным значениям СКФ 2012 г. [10] и по степени тяжести АГ согласно Клиническим рекомендациям 2024 г. «Артериальная гипертензия у взрослых» [11]. ПФП была диагностирована у всех наблюдаемых пациентов (табл. 1).

В 1-й группе дигоксин назначался в малых дозах 0,125–0,25 мг/сут в таблетках в течение 7–12 дней в стационаре, с последующей рекомендацией приема препарата амбулаторно до 6 месяцев лечения. Антигипертензивная терапия включала назначение: иАПФ эналаприла в дозе от 5 до 25 мг/сут, БАБ метопролола в дозе 50–100 мг/сут, диуретика индапамида в дозе 1,5 мг/сут. Во 2-й группе проводилась аналогичная антигипертензивная терапия без добавления СГ.

Измерение значений «офисного» АД проводилось аускультативным методом при поступлении в стационар и в динамике через 3 и 6 месяцев приема антигипертензивной терапии. Достижение целевых значений АД (в среднем 135/85 мм рт. ст.) отмечалось у всех наблюдаемых пациентов.

Влияние препаратов на тубулоинтерстициальное и клубочковое повреждение почек оценивали по изменению содержания в моче биомаркеров NGAL, KIM-1, альбумина и креатинина сыворотки крови исходно и спустя 3 и 6 месяцев антигипертензивного лечения по стандартным методикам. Концентрацию креатинина в моче и крови определяли кинетическим методом с наборами реагентов фирмы DiaSys (Германия). Для определения белка в моче использовали наборы «ИФА-Микроальбумин». Расчет СКФ проводился по формулам MDRD и CKD-EPI. Для определения в моче биомаркеров канальцевого повреждения NGAL и KIM-1 образцы для исследования брали из первой порции утренней мочи, которую центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 минут. Образцы хранили при температуре -70°C в полипропиленовых пробирках. Количественное определение в моче NGAL и KIM-1 было проведено с помощью наборов реагентов типа Human NGAL Elisa kit (фирма Hycult biotech, Нидер-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов, получавших комбинированную антигипертензивную терапию с добавлением сердечных гликозидов (группа 1) и без сердечных гликозидов (группа 2)

Показатели	Терапия БАБ с иАПФ, диуретиками + СГ Группа 1 (n = 18)	Терапия БАБ с иАПФ, диуретиками без СГ Группа 2 (n = 26)
Пол, м/ж, n (%)	7/11 (39/61 %)	9/17 (35/65 %)
Возраст, годы	40–78 (ср. 56,3 ± 6,2)	45–78 (ср. 61,8 ± 6,7)
ПФП с ХСН ФК I, n (%)	11 (61 %)	15 (58 %)
ПФП с ХСН ФК II, n (%)	7 (39 %)	11 (42)
ХБП С2 стадия, n (%)	12 (67 %)	14 (54 %)
ХБП С3а стадия, n (%)	6 (33 %)	12 (46 %)
АГ 2-й степени, n (%)	8 (44 %)	10 (38 %)
АГ 3-й степени, n (%)	10 (56 %)	16 (62 %)
Хронический пиелонефрит, n (%)	6 (33 %)	10 (39 %)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; БАБ — бета-адреноблокаторы; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; СГ — сердечные гликозиды; ПФП — постоянная форма фибрилляции предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ланды) и Human KIM-1 Immunoassay Elisa (фирма R&D Systems, США) с использованием приборов Wacher Bio-RAD PW 40 и Microplate reader Bio-RAD 680 (фирма Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили на основе методов вариационной статистики с применением параметрических и непараметрических критериев, используя пакет компьютерных программ Word 98, Excel 98, Access 2000, Statgraf, StatSoft и SPSS v. 17.0 (США) [12]. При нормальном распределении количественные переменные описывали как M и SD. В случаях распределения признаков, отличного от нормального, средние значения представляли как Me и IQR. Значимость статистических различий между группами оценивали по количественным переменным при помощи U-критерия Манна–Уитни. Качественные переменные представляли абсолютными (n, число наблюдений) и относительными (%) значениями. Значимость различий между средними величинами определяли по t-критерию Стьюдента.

На проведение всех обсервационных клинических исследований с участием пациентов нами было получено одобрение Локального этического комитета ФГБОУ ВО «ОрГМУ» Минздрава России.

Результаты

Почти у половины обследованных пациентов с АГ, ХБП и ПФП с ХСН (у 18 из 39; 46,1 %) в комплексную терапию был добавлен СГ дигоксин. Нами были проанализированы возможные нефротропные

эффекты этого препарата по оценке динамики сывороточного креатинина и альбуминурии в двух группах больных, получавших антигипертензивную терапию БАБ в комбинации с добавлением СГ и БАБ в комбинации без СГ в течение 6 месяцев (табл. 2). В группе пациентов с АГ, ХБП и ПФП с ХСН, получавших комбинированную антигипертензивную терапию в сочетании с СГ через 3 месяца лечения, наблюдалась значимая положительная динамика показателей почечного азотовыведения, которая сопровождалась снижением уровня креатинина в сыворотке крови и, соответственно, увеличением средних значений СКФ по сравнению с аналогичными показателями у пациентов, не принимавших СГ (табл. 2).

У пациентов обеих групп наблюдалась разнонаправленная динамика средних значений альбуминурии в процессе проводимой антигипертензивной терапии. В первой группе, пациенты которой получали СГ, был выявлен значимый прирост средних значений альбумина в моче через 3 месяца терапии на 22,4 % от исходного ($p = 0,021$) и через 6 месяцев — на 38,5 % ($p = 0,007$). Во 2-й группе пациентов, не принимавших СГ, наблюдалось значимое снижение средних значений этого показателя в исследуемые сроки соответственно на 40,5 % ($p < 0,001$) и 37,2 % ($p = 0,009$) от исходных значений (табл. 3). Эти данные свидетельствуют о том, что терапия СГ негативно влияет на проницаемость базальной мембраны клубочков для альбуминов крови или нарушает функции эпителия почечных канальцев.

Таблица 2

**Динамика показателей азотовыделительной почечной функции
в обследованных группах через 3 и 6 месяцев антигипертензивной терапии
с сердечными гликозидами и без них**

Показатели	Терапия БАБ с иАПФ, диуретиками + СГ Группа 1 (n = 18)	Терапия БАБ с иАПФ, диуретиками без СГ Группа 2 (n = 26)	Различие в % р-значение
СКФ исх., мл/мин/м ²	57,81 (38,34–76,23)	76,73 (44,15–98,12)	18,9 %; p = 0,328
СКФ через 3 мес., % от исх.	79,62 (59,32–114,3) +27,4 %; p = 0,182	82,47 (59,18–87,31) +6,9 %; p = 0,026	2,8 %; p = 0,056
СКФ через 6 мес., % от исх.	75,88 (43,16–115,2) +23,7 %; p = 0,024	78,93 (54,18–97,3) +2,8 %; p = 0,54	3,1 %; p = 0,053
SCr исх., мкмоль/л	97,69 (84,9–112,4)	87,91 (58,3–126,1)	9,7 %; p = 0,25
SCr через 3 мес., % от исх.	76,73 (57,34–92,5) –21,4 %; p = 0,023	84,72 (44,83–124,3) –3,6 %; p = 0,56	8,0 %; p = 0,36
SCr через 6 мес., % от исх.	83,34 (75,46–118,3) –14,6 %; (p = 0,15)	77,42 (56,17–102,2) –12,1 %; (p = 0,24)	6,3 %; p = 0,32

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; БАБ — бета-адреноблокаторы; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; СГ — сердечные гликозиды; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; SCr — креатинин сыворотки крови; n — число исследований; исх. — исходные показатели; «—» — отсутствие значений.

Таблица 3

**Динамика альбуминурии и мочевой экскреции биомаркеров поражения почек
в обследованных группах через 3 и 6 месяцев антигипертензивной терапии
с сердечными гликозидами и без них**

Показатели	Терапия БАБ с иАПФ, диуретиками + СГ Группа 1 (n = 18)	Терапия БАБ с иАПФ, диуретиками без СГ Группа 2 (n = 26)	Различие в %; ОШ и 95 % ДИ р-значение
МАУ исх., мг/1 гCr _u	10,42 (4,17–21,26)	15,38 (8,92–39,36)	32,0 %; ОШ 1,59 (ДИ 1,09–2,26); p = 0,036
МАУ через 3 мес., % от исх.	13,46 (1,26–5,41) +22,4 %; p = 0,021	9,17 (1,06–8,54) –40,5 %; p < 0,001	31,3 %; ОШ 1,46 (ДИ 1,01–2,07); p = 0,17 —
МАУ через 6 мес., % от исх.	21,86 (11,38–56,14) +38,5 %; p = 0,007	9,61 (1,01–19,35) –37,2 %; p = 0,009	55,9 %; ОШ 2,27 (ДИ 1,39–3,22); p = 0,024 —
KIM-1 исх., нг/1 гCr _u	3,97 (0,99–9,68)	2,05 (0,27–5,29)	47,4 %; ОШ 1,90 (ДИ 1,30–2,0); p = 0,031
KIM-1 через 6 мес., % от исх.	1,66 (0,96–3,72) –57,4 %; p < 0,001	0,98 (0,29–3,84) –52,1 %; p < 0,001	41 % ОШ 1,69 (ДИ 1,15–2,40); p = 0,037 —
NGAL исх., нг/1 гCr _u	4,93 (1,26–9,43)	3,19 (0,38–1,16)	35,3 % OR 1,54 (ДИ 1,1–2,18); p = 0,006
NGAL через 6 мес., % от исх.	2,77 (0,46–5,3) –43,8 %; p < 0,001	1,86 (0,47–5,92) –41,7 %; p < 0,001	32,8 %; ОШ 1,48 (ДИ 1,01–2,1); p = 0,15 —

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; БАБ — бета-адреноблокаторы; ДИ — доверительный интервал; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; исх. — исходные показатели; МАУ — альбуминурия; СГ — сердечные гликозиды; Cr_u — креатинин мочи; KIM-1 — молекула повреждения почки-1; n — число исследований; NGAL — липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов; ОШ — отношение шансов; «—» — отсутствие значений.

Для проверки этой гипотезы мы проанализировали динамику мочевого экскреции биомаркеров повреждения почечных канальцев KIM-1 и NGAL, которая показала, что исходная концентрация KIM-1 в моче в 1-й группе пациентов до начала терапии была на 47,4 % ($p = 0,031$) выше, чем в группе сравнения (табл. 3). Под влиянием комбинированной антигипертензивной терапии наблюдалось существенное снижение экскреции этого биомаркера через 6 месяцев лечения на 57,4 % от исходного ($p < 0,001$). Аналогичное снижение мочевого экскреции KIM-1 в среднем на 52,1 % ($p < 0,001$) в эти же сроки наблюдения отмечалось и во 2-й группе пациентов.

Экскреция с мочой другого биомаркера повреждения почечных канальцев NGAL в 1-й группе пациентов до начала терапии СГ также была выше на 35 % ($p = 0,006$) по сравнению со 2-й группой и снижалась через 6 месяцев антигипертензивной терапии в среднем на 43,8 % от исходной ($p < 0,001$), а в группе сравнения это снижение составляло 41,7 % от исходной ($p < 0,001$).

Таким образом, комбинированная антигипертензивная терапия препаратами БАБ, иАПФ и диуретиками с добавлением СГ у пациентов с АГ и ХБП с сопутствующей ПФП и ХСНсФВ I–II ФК сопровождалась улучшением почечного азотовыделения, повышением СКФ, значительным снижением концентрации биомаркеров повреждения почечных канальцев KIM-1 и NGAL и выраженным увеличением альбуминурии, что не отмечалось у пациентов, получавших аналогичную терапию без использования СГ.

Обсуждение

В нашем исследовании уменьшение признаков повреждения почечных канальцев у больных с АГ, ХБП и ПФП с ХСН, получавших комбинированную антигипертензивную терапию в сочетании с СГ, через 3 месяца лечения было наиболее выражено по данным динамики уровней мочевого экскреции биомаркера KIM-1, но в меньшей степени отмечалось по данным оценки уровня липокалина 2 (NGAL) в моче. Известно, что дигоксин гликозиды могут корректировать гемодинамические и нейрогуморальные нарушения и, таким образом, способствовать уменьшению ПД, вызванной СН. По данным J. M. Testani и соавторов (2013), терапия дигоксином сопровождалась увеличением рСКФ у 15 % пациентов с ХСН и была связана с долгосрочным улучшением функции почек, снижением смертности или количества госпитализаций [13]. Данные результаты свидетельствуют о положительном влиянии терапии СГ на функции почечных канальцев у пациентов с ХСН, что подтверждает важную роль гемодинамических факторов в повреждении почек

при КРС. Вместе с тем появились сообщения о возможности прямого влияния СГ на трофику и метаболизм почечного эпителия, поскольку их выведение из организма происходит преимущественно с мочой в неизменном виде [14]. В более раннем нашем исследовании проводилось изучение возможных механизмов нефротропных эффектов СГ в острых опытах на 60 наркотизированных белых беспородных крысах-самцах с интактными почками. Результаты этих экспериментов позволили установить, что фармакологические дозы дигоксина, введенного внутривенно подопытным животным, увеличивали диурез, выделение с мочой натрия, калия и вызывали прирост локального почечного кровотока во внутренней зоне коры и наружной зоне мозгового вещества почки. Предварительное введение крысам ингибитора циклооксигеназы индометацина не изменяло выраженность нефротропных эффектов дигоксина. Однако предварительное введение животным ингибитора калликреин-кининовой системы (ККС) апротинина ослабляло сосудистый эффект и сопровождалось значительным приростом диуреза. Полученные данные свидетельствуют о том, что простагландины не участвуют в механизме нефротропных эффектов СГ, в то время как кинины непосредственно вовлекаются в формирование сосудистого и канальцевого эффектов дигоксина [15]. Исследуя нефротропные эффекты СГ при ХСН у пациентов, принимавших дигоксин на протяжении года, P. Shah и соавторы (2021) выявили снижение СКФ и пришли к выводу, что дигоксин не может препятствовать прогрессированию почечной дисфункции у пациентов с СН [16]. Негативные данные о влиянии дигоксина на почечную функцию у пациентов с КРС были получены и в исследовании K. T. Chang и соавторов (2023), которые сообщили, что при тяжелом течении ХБП и прогрессировании почечной недостаточности у большинства пациентов, принимавших дигоксин, развивалась терминальная стадия почечной недостаточности. По их рекомендации дигоксин следует назначать с осторожностью пациентам с кардиоренальным синдромом [17].

Следовательно, данные современных пилотных исследований по оценке нефропротективных свойств СГ у больных с ХБП и КРС пока весьма противоречивы, а работ по оценке изменений функции почечных канальцев у пациентов с ХСН при лечении СГ, по данным динамики мочевого экскреции биомаркеров канальцевого повреждения, в доступных базах литературы мы не обнаружили, что свидетельствует о необходимости проведения новых дополнительных исследований.

Заключение

Применение СГ в сочетании с комбинированной антигипертензивной терапией положительно

влияло на азотовыделительную функцию почек у пациентов с АГ, ХБП и ПФП с ХСНсФВ и характеризовалось уменьшением концентрации креатинина в сыворотке крови и, соответственно, увеличением средних значений СКФ, но одновременно сопровождалось повышением уровня альбуминурии. Полученные данные свидетельствуют о необходимости индивидуального подхода к назначению СГ у пациентов с ПФП и ХСН в сочетании с АГ и ХБП.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Giam B, Kaye DM, Rajapakse NW. Role of renal oxidative stress in the pathogenesis of the cardiorenal syndrome. *Heart Lung Circ.* 2016;25:874–880. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.02.022>
- Emmens JE, Ter Maaten JM, Matsue Y, Metra M, O'Connor CM, Ponikowski P, et al. Plasma kidney injury molecule-1 in heart failure: renal mechanisms and clinical outcome. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(6):641–649. <https://doi.org/10.1002/ejhf.426>
- Otaki Y, Watanabe T, Shimizu M, Tachibana S, Sato J, Kobayashi Y, et al. Renal tubular damage and clinical outcome in heart failure with preserved ejection fraction and chronic kidney disease. *ESC Heart Fail.* 2023;10(4):2458–2468. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14378>
- Hsu CY, Xie D, Waikar SS, Bonventre JV, Zhang X, Sabbisetti V, et al. Urine biomarkers of tubular injury do not improve on the clinical model predicting chronic kidney disease progression. *Kidney Int.* 2017;91(1):196–203. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.003>
- Toto RD. Treatment of hypertension in chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2005;25(6):435–439. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2005.05.016>
- Koizumi K, Ito S. Hypertension complicated with chronic kidney disease. *Nihon Rinsho.* 2011;69(11):2015–2019.
- Kamper AL, Pedersen EB, Strandgaard S. Hypertension and renal disease. *Ugeskr Laeger.* 2009;171(25):2109–2113.
- Guaricci AI, Sturdà F, Russo R, Basile P, Baggiano A, Mushtaq S. Assessment and management of heart failure in patients with chronic kidney disease. *Heart Fail Rev.* 2024;29(2):379–394. <https://doi.org/10.1007/s10741-023-10346-x>
- Галаявич А. С., Терещенко С. Н., Ускач Т. М., Агеев Ф. Т., Аронов Д. М., Арутюнов Г. П. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(11):6162. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>
- Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, Ageev FT, Aronov DM, Arutyunov GP, et al. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2024. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(11):6162. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>
- Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А., Каюков И. Г., Бобкова И. Н., Швецов М. Ю. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Клиническая нефрология.* 2012;4:4–26.
- Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, Kayukov IG, Bobkova IN, Shvetsov MY. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Clinical Nephrology.* 2012;4:4–26. (In Russ.)
- Российское кардиологическое общество (РКО), Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ). Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. [Интернет]. Москва; 2024. [цитировано 27.02.2026]. Доступно по: https://old.scardio.ru/content/Guidelines/2024_AG.pdf
- Russian Society of Cardiology (RSC), Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine (RSMSIM). Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2024. [Интернет]. Moscow; 2024. [cited 27.02.2026]. Available from: https://old.scardio.ru/content/Guidelines/2024_AG.pdf (In Russ.)
- Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа-Сфера, 2002. 312 с.
- Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA Software Package. Moscow: Media-Sfera, 2002. 312 p. (In Russ.)
- Testani JM, Brisco MA, Tang WH, Kimmel SE, Tikun-Owens A, Forfia PR, et al. Potential effects of digoxin on long-term renal and clinical outcomes in chronic heart failure. *J Card Fail.* 2013;19:295–302. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.03.002>
- Патока Дж., Неповимова Э., Ву В., Куца К. Дигоксин: фармакология и токсикология — обзор. *Экологическая токсикология и фармакология.* 2020;79:103400. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103400>
- Patocka J, Nepovimova E, Wu W, Kuca K. Digoxin: pharmacology and toxicology — a review. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2020;79:103400. (In Russ.) <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103400>
- Жежа В. В., Бучнева Н. В., Белянин В. В., Ландарь Л. Н., Сердюк С. В., Кузьмин О. Б. Влияние ингибиторов синтеза простагландинов и кининов на формирование почечных эффектов дигоксина. *Оренбургский медицинский вестник.* 2016;1(13):57–62.
- Zhezha VV, Buchneva NV, Belyanin VV, Landar LN, Serdyuk SV, Kuzmin O. B. Impact of prostaglandin and kinin synthesis inhibitors on the formation of renal effects of digoxin. *Orenburg Medical Bulletin.* 2016;1(13):57–62. (In Russ.)
- Shah P, Pellicori P, Hanning I, Andrew L, Clark AL, Bhandari S, et al. The effect of digoxin on renal function in patients with heart failure. *BMC Nephrol.* 2021;22:349. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02562-0>
- Chang KT, Kuo HF, Chang YH, Wang YT, Yang LJ, Niu SW, et al. Association between the risk of heart failure hospitalization and end-stage renal disease with digoxin usage in patients with cardiorenal syndrome: a population-based study. *Front Public Health.* 2023;10:1074017. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1074017>

Вклад авторов

В. В. Жежа — сбор данных и анализ материала, написание текста рукописи; Н. В. Теплова — написание текста рукописи; Е. М. Евсиков — написание текста рукописи, перевод на английский язык; О. Б. Кузьмин — критическая оценка интеллектуального содержания рукописи и принятие решения о готовности рукописи к публикации; М. В. Столбова — написание и редактирование текста статьи. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

V. V. Zhezha — data collection and analysis, manuscript drafting; N. V. Teplova — manuscript drafting; E. M. Evsikov — manuscript drafting, translating it into English; O. B. Kuzmin — study design; M. V. Stolbova — compiling manuscript drafting. All

authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Жежа Владислав Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1321-2101>, e-mail: zhezha56@mail.ru;

Евсиков Евгений Михайлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова Института клинической медицины Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1448-9077>, e-mail: Evsikov@gmail.com;

Теплова Наталья Вадимовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4259-0945>, e-mail: teplova.nv@yandex.ru;

Кузьмин Олег Борисович — доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3730-3665>, e-mail: Kuzmin.orgma@mail.ru;

Столбова Марина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО

«Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7536-0209>, e-mail: stolbovam@yandex.ru.

Author information

Vladislav V. Zhezha, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1321-2101>, e-mail: zhezha56@mail.ru;

Evgeny M. Evsikov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Institute of Clinical Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1448-9077>, e-mail: Evsikov@gmail.com;

Natalya V. Teplova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Orenburg, Russia, Institute of Clinical Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4259-0945>, e-mail: teplova.nv@yandex.ru;

Oleg B. Kuzmin, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3730-3665>, e-mail: Kuzmin.orgma@mail.ru;

Marina V. Stolbova, PhD Associate Professor, Head, Pharmacology Department, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia <https://orcid.org/0000-0002-7536-0209>, e-mail: stolbovam@yandex.ru.