

## ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ, ГЛОМЕРУЛЯРНО-ТУБУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ, КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЕЕ СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Проф. П. Г. КРАВЧУН<sup>1</sup>, Ю. А. МИХАЙЛОВА<sup>1</sup>,  
проф. Л. А. ЛАПШИНА<sup>1</sup>, канд. мед. наук О. В. ПЕТЮНИНА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харьковский национальный медицинский университет,  
<sup>2</sup> ГУ «Институт терапии им. Л. Т. Малої НАМН України», Харьков

**У больных хронической сердечной недостаточностью и хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хронической болезнью почек определялись отличия клинических характеристик, показателей гломерулярных и канальцевых составляющих функции почек, активности цитокиногенеза и параметров кардиогемодинамики в зависимости от наличия почечной дисфункции. Установлена параллельная динамика активации ФНО- $\alpha$ , ТФР- $\beta_1$  и показателей гломеруло-тубулярной дисфункции, прогрессирование которой, ассоциированное с дополнительной активацией образования цитокинов, имеет негативное влияние на структуру и функцию почек.**

*Ключевые слова:* хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, цитокины, цистатин С,  $\beta_2$ -микроглобулин.

Классическими биомаркерами нарушения функции почек являются креатинин, мочевина, мочевая кислота, микроальбуминурия, протеинурия и широко используемые в последние годы цистатин С,  $\beta_2$ -микроглобулин ( $\beta_2$ -МГ) и др. [1–5]. Однако в практической работе и клинических исследованиях для определения степени нарушения функции почек используется исследование концентрации креатинина в крови с последующим расчетом величин клиренса креатинина (ККр) (формула Кокрофта – Голта) или скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (формула MDRD). В рекомендациях KDOQI (Комитет по улучшению исходов заболеваний почек) подчеркивается, что показатель СКФ (MDRD) является наиболее надежным интегральным мерилем функционального состояния почек и более точно, чем клиренс креатинина по формуле Кокрофта – Голта, отражает степень ренальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [6–9]. Поэтому в подавляющем большинстве исследований степень дисфункции почек определяется по СКФ, вычисленной по формуле MDRD. Вместе с тем у больных ХСН было убедительно доказано по результатам определения как креатинина, так и клиренса креатинина, скорости клубочковой фильтрации значительное прогрессирование миокардиальной дисфункции при одновременном нарушении функции почек. Так, увеличение концентрации креатинина на 0,2 мг/дл в период госпитализации ассоциировалось с повышением риска смерти на 67% и вероятности госпитализаций на 33% за 6 мес наблюдения [10]. При СКФ < 44 мл/мин

(формула Кокрофта – Голта) у больных ХСН относительный риск смерти был в 3 раза выше, чем при СКФ > 76 мл/мин [11]. Снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (формула MDRD) наблюдалось у 35,1% больных ХСН, в этой группе относительный риск смерти от всех причин в течение 5 лет был в 1,6 раз выше риска смерти у больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [12]. У больных ХСН СКФ менее 60–70 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (MDRD) ассоциировалась с высоким риском смертности и госпитализаций, независимо от фракции выброса (ФВ), более высокой частотой инфаркта миокарда, фибрилляций, инфекционных заболеваний [13–15]. Вместе с тем даже при незначительном снижении СКФ до 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> риск сосудистых осложнений увеличивается значительно [16]. Одной из причин ухудшения прогноза ХСН, протекающей с нарушением функции почек, считают опосредованную провоспалительными цитокинами иммуновоспалительную активацию, характерную как для ХСН, так и для хронических поражений почек [17–19]. Гиперэкспрессия фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), как наиболее значительного цитокина при ХСН и ХБП, происходит благодаря воздействию разных триггерных механизмов, однако на обе системы ФНО- $\alpha$  оказывает деструктивное действие, приводящее к миокардиальной и почечной дисфункции [19–21]. Трансформирующий фактор роста- $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ) относится к ростовым факторам, с этим цитокином связаны профибротические, пролиферативные процессы, усиление коллагенообразования как в миокарде, что способствует его гипертрофическим изменениям, так и в почках, что приводит к интерстициальному

фиброзу и нефросклерозу [22]. Недостаточно изучено, как эти цитокины участвуют в формировании дисфункции почек у больных ХСН.

Среди пациентов с ХСН ишемического генеза дисфункция почек может быть обусловлена как собственно «застойной почкой», так и сочетанием с коморбидной хронической нефропатией, которая часто встречается в этой возрастной группе и протекает латентно или субклинически [14, 18].

Целью настоящего исследования явилось определить у больных ХСН и ХСН в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП) с сохраненной функцией почек (СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и ее снижением (СКФ  $< 89$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) отличия клинических характеристик, показателей гломерулярных и канальцевых составляющих функции почек, активности цитокиногенеза и параметров кардиогемодинамики.

Обследовано 103 пациента (53 мужчины, 50 женщин) с ХСН ишемического генеза в возрасте 41–87 лет (66,8 $\pm$ 9,8 лет). В 1-ю группу вошел 61 больной с «изолированной» ХСН, во 2-ю — 42 пациента с ХСН и сопутствующей ХБП. В 1-й группе гипертонической болезнью (ГБ) страдали 91,8%, сахарным диабетом (СД) 2-го типа — 21,3%; стабильная стенокардия напряжения I–II функционального класса (ФК) наблюдалась у 21,3%, III ФК — у 18% пациентов; 45,9% обследованных ранее перенесли острый инфаркт миокарда. Длительность ХСН колебалась от 3 до 18 лет, в среднем составляла 11,7 лет, ХСН I ФК наблюдалась у 13,2% больных, II ФК — у 47,5%, III ФК — у 29,5% и IV ФК — у 9,8% пациентов (НУНА). Во 2-й группе ГБ диагностирована у 97,6% пациентов, СД 2-го типа — у 26,2%, стабильная стенокардия напряжения I–II ФК — у 21,4%, III ФК — у 16,7% больных. Длительность ХСН колебалась от 4 до 17 лет, в среднем составляла 10,1 лет. ХСН I ФК наблюдалась у 2,3% больных, II ФК — у 60,8%, III ФК — у 32,2% и IV ФК — у 4,7% пациентов (НУНА). Были диагностированы следующие болезни почек: хронический пиелонефрит — у 66,7% пациентов, его сочетание с диабетической нефропатией — у 33,3%, мочекаменная болезнь — у 9,5% больных. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц (13 женщин и 7 мужчин), средний возраст — 38,7 $\pm$ 10,7 лет.

Уровень креатинина сыворотки крови определяли методом Яффе с помощью тест-системы «Філісіт-Діагностика» (Украина), иммуноферментными методами в сыворотке крови определяли содержание ФНО- $\alpha$  («Альфа-ФНО — ИФА — БЕСТ», ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск), цистатина С (Human Cystatin C ELISA, «BioVendor GmbH», Германия), ТФР- $\beta_1$  (DRG TGF- $\beta_1$  ELISA, «DRG International, Inc», Германия),  $\beta_2$ -МГ в моче (DRG микроглобулин (beta-2) (EIA-1789), («DRG International, Inc», США)). Исследования проводили на иммуноферментном анализаторе LabLine-90 (Австрия). СКФ определяли по формуле MDRD.

В контрольной группе исследуемые показатели были следующими:

уровень креатинина 0,083 $\pm$ 0,025 ммоль/л,  
СКФ — 105,65 $\pm$ 5,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  
цистатина С — 835,6 $\pm$ 21,8,  
 $\beta_2$ -МГ в моче — 0,173 $\pm$ 0,016 мкг/мл,  
ТФР- $\beta_1$  — 42,1 $\pm$ 4,7 мкг/мл,  
ФНО- $\alpha$  — 29,59 $\pm$ 3,25 пг/мл,  
калия — 4,32 $\pm$ 0,056 ммоль/л;  
натрия — 135,4 $\pm$ 0,73 ммоль/л.

Исследование структурно-функциональных показателей миокарда проводилось методом эхокардиографии и доплер-эхокардиографии на ультразвуковом диагностическом комплексе «Радмир» в М-модальном и двухмерном режимах. Характеристика клинического состояния проводилась в соответствии со шкалой оценки клинического состояния (ШОКС) больных с сердечной недостаточностью (модификация В. Ю. Мареева). Статистическая обработка результатов выполнена с использованием t-критерия Стьюдента, корреляционные связи оценивали по коэффициенту корреляции рангов Спирмена.

Среди обследованных больных определялись как нормальные показатели СКФ (29 пациентов), так и ее снижение в диапазоне от 89 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (53 больных) либо снижение СКФ средней степени от 59 до 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (21 больной). В группу больных «изолированной» ХСН без нарушения функции почек вошли 19 пациентов (31,2%), с ренальной дисфункцией — 42 больных (68,8%). Группы пациентов ХСН в сочетании с ХБП со СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и  $< 89$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> составили 10 (23,8%) и 32 (76,2%) больных соответственно.

Полученные результаты показали, что при ХСН с СКФ  $> 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> происходила активация маркеров гломеруло-тубулярной функции почек — увеличение уровня цистатина С на 40,9%,  $\beta_2$ -МГ на 61,8%, а также активация неспецифического воспаления с повышением экспрессии ФНО- $\alpha$  на 31,3% и ТФР- $\beta_1$  на 50,4% (табл. 1). При ХСН с нарушением функции почек определялись снижение СКФ на 42%, увеличение уровня цистатина С на 62%,  $\beta_2$ -МГ — на 84,9%. Прогрессирование гломеруло-тубулярной дисфункции ассоциировалось с дополнительной активацией образования цитокинов: ФНО- $\alpha$  — на 53%, ТФР- $\beta_1$  — на 89,2%. Показатели концентрации калия и натрия в крови достоверно превышали уровни контроля и таковые у больных ХСН без нарушения функции почек ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ), однако эта относительная гипернатриемия и гиперкалиемия не выходили за рамки общепринятых норм (для натрия — 135–150 ммоль/л, для калия — 3,5–5,0 ммоль/л). Корреляционный анализ, проводимый в общей группе пациентов с ХСН, показал средней силы корреляционную связь между СКФ и уровнем цистатина С ( $r = -0,42$ ,  $p < 0,05$ ),  $\beta_2$ -МГ ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,01$ ), ФНО- $\alpha$  ( $r = -0,34$ ,  $p < 0,05$ ), ТФР- $\beta_1$  ( $r = -0,44$ ,  $p < 0,05$ ), недостоверную связь

с показателями калия и натрия в крови. Следует отметить, что при ХСН с дисфункцией почек по сравнению с ХСН с сохраненной функцией почек, кроме закономерного отличия исходных показателей — уровня креатинина ( $p < 0,01$ ) и СКФ ( $p < 0,001$ ), определялись более выраженные увеличения уровня цистатина С ( $p < 0,01$ ),  $\beta_2$ -МГ ( $p < 0,01$ ), ТФР- $\beta_1$  ( $p < 0,001$ ), ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ). Обратная корреляционная связь разной силы между интегральным показателем дисфункции почек СКФ и уровнями цистатина С,  $\beta_2$ -МГ, ТФР- $\beta_1$ , ФНО- $\alpha$  позволяет считать, что развившаяся при ХСН активация цитокиногенеза имеет негативное влияние на структуру и функцию почек.

При ХСН в сочетании с ХБП с сохраненной функцией почек происходило увеличение уровня цистатина С на 54,3%,  $\beta_2$ -МГ — на 79,2%, ФНО- $\alpha$  — на 54%, ТФР- $\beta_1$  — на 101,2% по сравнению с нормой. У пациентов с ХСН в сочетании с ХБП и нарушением функции почек определялись снижение СКФ на 49,4%, увеличение уровня цистатина С на 91,3%,  $\beta_2$ -МГ — на 136,9%, ФНО- $\alpha$  — на 83,7%, ТФР- $\beta_1$  — на 122,3% по сравнению с контролем. Одновременно определялось увеличение уровней калия и натрия в крови в сравнении с контролем и группой сравнения.

Анализ корреляционных связей в общей группе больных ХСН в сочетании с ХБП показал отрицательную зависимость между СКФ и уровнем цистатина С ( $r = -0,56, p < 0,01$ ),  $\beta_2$ -МГ ( $r = -0,48, p < 0,01$ ), ФНО- $\alpha$  ( $r = -0,31, p < 0,05$ ), ТФР- $\beta_1$  ( $r = -0,33, p < 0,05$ ). Одновременно по сравнению с группой пациентов ХСН в сочетании с ХБП без нарушения функции почек были определены достоверные отличия показателей креатинина ( $p < 0,001$ ), СКФ ( $p < 0,001$ ), цистатина С ( $p < 0,01$ ),  $\beta_2$ -МГ ( $p < 0,01$ ), калия ( $p < 0,05$ ), натрия ( $p < 0,05$ ), ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,01$ ), ТФР- $\beta_1$  ( $p < 0,05$ ). Обращает внимание более выраженное отклонение показателя канальцевых функций

$\beta_2$ -МГ по сравнению с гломерулярными маркерами — СКФ, цистатином С — во всех группах обследованных, что иллюстрирует преобладание по срокам появления и степени нарушений функции канальцевых структур над клубочковыми.

В табл. 2 представлены результаты анализа клинического состояния и параметров гемодинамики у больных ХСН и ХСН в сочетании с ХБП в зависимости от функциональной способности почек. Обращает на себя внимание, что все изучаемые показатели у больных ХСН и ХСН в сочетании с ХБП достоверно отличались от контрольной группы. При ХСН с сохраненной функцией почек по сравнению с ХСН с дисфункцией почек определяется более выраженное увеличение конечно-диастолического объема (КДО) ( $p < 0,05$ ), конечно-систолического объема (КСО) ( $p < 0,05$ ), конечно-диастолического размера (КДР) ( $p < 0,01$ ), конечно-систолического размера (КСР) ( $p < 0,05$ ), ФВ ( $p < 0,05$ ) и достоверно более низкие значения толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) ( $p < 0,05$ ), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) ( $p < 0,01$ ). Одновременно в группах сравнения определялись различия показателей трансмитрального кровотока — у пациентов с сохраненной функцией почек были более высокие значения пика Е ( $p < 0,05$ ), Е/А ( $p < 0,05$ ), снижение показателей пика А ( $p < 0,05$ ), IVRT ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными ХСН с нарушениями функционального состояния почек. Гемодинамический профиль у больных ХСН в сочетании с ХБП и дисфункцией почек отличался концентрической гипертрофией, более выраженными показателями гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Таким образом, структура гемодинамики у больных ХСН с нарушениями функции почек характеризуется четкой тенденцией к концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка с более выраженными количественными признаками его

Таблица 1

**Маркеры функционального состояния почек, уровни цитокинов при ХСН и ХСН в сочетании с ХБП в зависимости от уровня СКФ ( $M \pm m$ )**

Показатель	ХСН		ХСН в сочетании с ХБП	
	СКФ $\geq 90$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n = 19	СКФ $< 89$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n = 42	СКФ $\geq 90$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n = 10	СКФ $< 89$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n = 32
Креатинин, ммоль/л	0,096 $\pm$ 0,006*	0,127 $\pm$ 0,009**	0,094 $\pm$ 0,003*	0,139 $\pm$ 0,04**
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	101,2 $\pm$ 9,9	61,3 $\pm$ 8,1**	105,26 $\pm$ 10,2	53,5 $\pm$ 4,01***
Калий, моль/л	4,26 $\pm$ 0,26	4,53 $\pm$ 0,34*	4,24 $\pm$ 0,33	4,56 $\pm$ 0,4*
Натрий, моль/л	138,1 $\pm$ 4,32	147,8 $\pm$ 3,21*	140,2 $\pm$ 3,84	153,3 $\pm$ 5,41*
Цистатин С, мкг/мл	1172,2 $\pm$ 30,25*	1360,9 $\pm$ 40,11**	1301,8 $\pm$ 38,4**	1598,1 $\pm$ 50,9***
ТФР- $\beta_1$ , пг/мл	63,36 $\pm$ 12,8*	79,68 $\pm$ 10,6**	84,3 $\pm$ 9,14**	95,6 $\pm$ 14,7***
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	38,87 $\pm$ 7,8*	45,3 $\pm$ 8,23**	45,6 $\pm$ 7,8**	54,4 $\pm$ 7,32***
$\beta_2$ -МГ, мкг/мл	0,28 $\pm$ 0,08*	0,32 $\pm$ 0,023**	0,31 $\pm$ 0,06**	0,41 $\pm$ 0,14***

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  — различия достоверны по сравнению с контролем. То же в табл. 2.

гипертрофии, нарушением диастолической функции и относительным снижением сократительной способности миокарда, чем у пациентов с ХСН с сохраненной функцией почек.

У пациентов с ХСН в сочетании с ХБП и СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по сравнению с больными с СКФ  $< 89$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> определялись более высокие значения КДО ( $p < 0,05$ ), КСО ( $p < 0,05$ ), КДР ( $p < 0,01$ ), КСР ( $p < 0,01$ ), практически одинаковые показатели ФВ, меньшая степень гипертрофии левого желудочка (ТЗСЛЖ,  $p < 0,05$ , ИММЛЖ,  $p < 0,01$ ). Одновременно среди показателей диастолической дисфункции оказались более высокие значения пика Е ( $p < 0,05$ ), А ( $p < 0,05$ ), практически не отличались отношения Е/А и длительность IVRT и сходной выраженностью диастолической дисфункции в обеих группах.

Несомненно патогенез кардиоренального синдрома при ХСН и ХСН в сочетании с ХБП является многофакторным и неоднозначным [6–8, 17, 23]. Полученные результаты свидетельствуют о связи иммуновоспалительной активности с морфолого-функциональной перестройкой в почках, механизм которой представляется следующим образом. ФНО- $\alpha$ , или лимфотоксин, продуцируется моноцитами/макрофагами, проксимальными тубулярными клетками, мезангиуме, клубочковых эпителиоцитах, эпителиальных клетках [19, 24]. Оказывая цитотоксичность, иммуномодулирующее, провоспалительное действия, активируя оксидативный стресс, ФНО- $\alpha$  регулирует пролиферацию мезангиальных клеток, синтез внеклеточного матрикса, что приводит к развитию

фибропластических и склеротических процессов в почках. ТФР- $\beta_1$  в почках образуется в макрофагах, гиперэкспрессия ТФР- $\beta_1$  приводит к активации синтеза коллагена, фибропластических, пролиферативных и склеротических процессов. С началом развития ХСН в почках развивается морфологическая перестройка – в сосудах и клубочках происходит фиброзное утолщение интимы, гипертрофия гладкомышечных клеток, гиалиноз стенок артерий и клубочков [6], для которых немаловажную роль играет активация каскада цитокинов и ростовых факторов. Одновременно формируются тубулоинтерстициальные нарушения – инфильтрация воспалительными клетками, интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия [17, 22]. Тубулярная ишемия повреждает канальцевые клетки, включается активация цитокиногенеза, в том числе семейства факторов роста, способствующие привлечению макрофагов и Т-лимфоцитов в интерстиций почек, гиперсекреции ТФР- $\beta_1$ , который привлекает в интерстиций фибробласты, меняющие свой фенотип и секретирующие матричные белки [17]. Расширение интерстиция, фиброз увеличивают гипоксию канальцев, способствуют их атрофии, а также повреждению гладкомышечных клеток сосудов, усилению участия ФНО- $\alpha$ , ТФР- $\beta_1$ . В итоге активация воспаления приводит к склеротическим и атрофическим изменениям интерстиция, клубочков, канальцев, что сопровождается нарушениями функционального состояния почек. Несомненно, эти патогенетические механизмы более выражены у больных ХСН с хронической, даже субклинически протекающей нефропатией, что подтверждают полученные результаты.

Таблица 2

**Показатели кардиогемодинамики при ХСН и ХСН в сочетании с ХБП в зависимости от уровня СКФ (М $\pm$ m)**

Показатель	ХСН		ХСН в сочетании с ХБП	
	СКФ $\geq 90$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n = 19	СКФ $< 89$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n = 42	СКФ $\geq 90$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n = 10	СКФ $< 89$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n = 32
КДО, мл	129,8 $\pm$ 31,4**	118,9 $\pm$ 11,6*	120,1 $\pm$ 10,8*	108,2 $\pm$ 14,4*
КСО, мл	64,5 $\pm$ 7,3**	62,63 $\pm$ 10,1**	57,34 $\pm$ 3,8**	51,72 $\pm$ 9,6**
КДР, см	5,27 $\pm$ 0,37**	4,89 $\pm$ 0,56*	5,13 $\pm$ 0,74**	4,72 $\pm$ 0,48*
КСР, см	3,84 $\pm$ 0,14*	3,67 $\pm$ 0,23*	3,97 $\pm$ 0,20*	3,58 $\pm$ 0,06*
ФВ, %	53,3 $\pm$ 2,8*	50,63 $\pm$ 4,11*	52,4 $\pm$ 2,8*	52,11 $\pm$ 0,94*
ТЗСЛЖ, см	1,31 $\pm$ 0,08*	1,38 $\pm$ 0,04*	1,42 $\pm$ 0,03**	1,49 $\pm$ 0,11**
ТМЖП, см	1,20 $\pm$ 0,01*	1,23 $\pm$ 0,06*	1,31 $\pm$ 0,08*	1,32 $\pm$ 0,04*
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	156,7 $\pm$ 10,16*	176,8 $\pm$ 14,11**	187,7 $\pm$ 20,4**	198,4 $\pm$ 9,1**
2 Н/Д	0,48 $\pm$ 0,08*	0,40 $\pm$ 0,04*	0,51 $\pm$ 0,03**	0,59 $\pm$ 0,01**
Е, см/с	63,1 $\pm$ 5,8*	60,04 $\pm$ 10,4*	57,8 $\pm$ 7,4**	53,4 $\pm$ 5,3**
А, см/с	62,4 $\pm$ 10,1*	66,8 $\pm$ 7,5*	69,1 $\pm$ 5,6*	64,3 $\pm$ 3,11*
Е/А	1,03 $\pm$ 0,12*	0,89 $\pm$ 0,04*	0,84 $\pm$ 0,03*	0,87 $\pm$ 0,01*
IVRT, мс	88,6 $\pm$ 9,11*	97,7 $\pm$ 11,8*	99,4 $\pm$ 8,14**	103,8 $\pm$ 10,16**
ШОКС, баллы	9,04 $\pm$ 0,8**	9,18 $\pm$ 0,4**	8,94 $\pm$ 0,3**	8,85 $\pm$ 0,7**



Таким образом, усиление цитокиногенеза при ХСН и ХСН в сочетании с ХБП является не только маркером активации иммунного воспаления, но и оказывает повреждающее действие на морфологию и функциональную способность почек, что нашло отражение в параллельной динамике активации ФНО- $\alpha$ , ТФР- $\beta_1$  и показателей гломеруло-тубулярной дисфункции.

При сравнении изменений гемодинамики при ХСН и ХСН в сочетании с ХБП в зависимости от состояния функции почек обнаружены сходные и отличающиеся черты. В обеих группах нарушение функции почек, даже на субклиническом уровне, ассоциировалось с большей выраженностью гипертрофии миокарда левого желудочка по концентрическому типу. Вместе с тем при ХСН с нарушением функции почек определялись более выраженная систолическая и диастолическая дисфункция, чем в группе с СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что подтверждает прямую связь сердечной недостаточности вследствие ишемической кардиопатии со снижением функциональной способности почек. В то же время при ХСН в сочетании с ХБП в группах

с сохраненной и сниженной СКФ определялись сходные нарушения систолической и диастолической функций, что демонстрирует значительную роль первичной нефропатии, предшествовавшей изменениям застойного характера, в формировании дисфункции почек и миокарда.

Более выраженное увеличение уровня цистатина С,  $\beta_2$ -МГ и снижение СКФ, креатинина при ХСН в сочетании с ХБП по сравнению с ХСН без нефропатии, особенно в группе с СКФ  $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, еще раз подтверждает, что даже при сходных клинических проявлениях ХСН наличие субклинической нефропатии сопровождается более существенным нарушением функции почек. Параллельно дисфункции почек происходит активация ФНО- $\alpha$ , ТФР- $\beta_1$ , которые оказывают деструктивные эффекты на почечные структуры (сосуды, клубочки, канальцы, интерстиций), а также усугубляют прогрессирование гипертрофии миокарда, усиление его ригидности и развитие диастолической дисфункции. Представленные результаты демонстрируют роль иммуновоспалительной активации в патогенезе кардиоренального синдрома у больных ХСН.

#### Литература

1. Вельков В. В., Резникова О. И. Современная лабораторная диагностика ренальных патологий: от ранних стадий до острой почечной недостаточности // Вестн. лаборатории ДНК-диагностики.— 2011.— № 1 (10).— С. 6–11.
2. Красовська К. О. Канальцеві дисфункції при діабетичній нефропатії: автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Харків, 2005.— 17с.
3. Kidney function evaluation and significance of kidney disorders in ischaemic heart failure patients / E. Nikolaykhuk, O. Berkovich, E. Shlyakhto et al. // Eur. J. of Heart Failure.— 2010.— Vol. 9, Suppl. 1.— P. 1330.
4. Биомаркер поражения почек цистатин «С» ассоциирован с тяжестью сердечной недостаточности у больных с нарушением систолической функции левого желудочка / Е. Ю. Панфилова, Н. Е. Резниченко, Е. Н. Данковцева и др. // Кремлевская медицина. Клин. вестн.— 2010.— № 2.— С. 45–49.
5. Reinhard M., Erlandsen E. J., Randers E. Biological variation of cystatin C and creatinine // Scand. J. Clin. Lab. Invest.— 2009.— № 69 (8).— P. 831–836.
6. Арутюнов Г. П. Патологические процессы в почках у больных ХСН // Сердечная недостаточность.— 2008.— Т. 9, № 5 (49).— С. 234–249.
7. Роль цистатина С в оценке взаимосвязи функционального состояния почек и воспаления у больных артериальной гипертензией и диабетом 2 типа / С. В. Виллевалде, Н. И. Гудгалис, Х. В. Исикова и др. // Клин. фармакология и терапия.— 2009.— № 1.— С. 21–25.
8. Терещенко С. Н., Ускач Т. М., Рябинина М. Н. Современные аспекты кардио-ренального синдрома // Сердечная недостаточность.— 2008.— Т. 9, № 5.— С. 226–230.
9. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction / A. Al-Ahmad, W. M. Rand, G. Manjunath et al. // J. Am. Coll. Cardiol.— 2001.— Vol. 38 (4).— P. 955–962.
10. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? / G. L. Smith, V. Vaccarino, M. Kosiborod et al. // J. Card. Fail.— 2003.— Vol. 9 (1).— P. 13–25.
11. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure / H. L. Hillege, A. R. Girbes, P. J. de Kam et al. // Circulation.— 2000.— Vol. 102 (2).— P. 203–210.
12. Прогностическое значение снижения функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью / В. А. Серов, А. М. Шутов, В. Н. Сучков и др. // Нефрология и диализ.— 2008.— Т. 10, № 3.— С. 214–218.
13. Renal function as predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure / H. L. Hillege, D. Nitsch, M. A. Pfeffer et al. // Circulation.— 2006.— Vol. 113 (5).— P. 671–678.
14. Ruilope L. M. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile // J. Am. Coll. Cardiol.— 2001.— Vol. 38 (7).— P. 1782–1787.
15. Renal participation in cardiovascular risk in essential hypertension / L. M. Ruilope, J. Segura, C. Campo et al. // Expert Rev. Cardiovasc. Ther.— 2003.— Vol. 1 (2).— P. 309–315.
16. The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years / W. Van Biesen, D. De Bacquer, F. Verbeke et al. // Eur. Heart J.— 2007.— Vol. 28 (4).— P. 478–483.

17. Паунова С. С. Патогенетические основы нефросклероза (Обзор литературы) // Нефрология и диализ.— 2005.— Т. 7, № 2.— С. 130–135.
18. Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью (Обзор литературы) / Е. В. Резник, Г. Е. Гендлин, В. М. Гущина, Г. И. Сторожак // Нефрология и диализ.— 2010.— Т. 12, № 1.— С. 13–24.
19. The severe cardiorenal syndrome: Guyton revisited / G. L. Bongartz, M. J. Cramer, P. A. Doevendans et al. // Eur. Heart J. — 2005.— № 26.— P. 11–17.
20. Насонов Е. Л., Самсонов М. Ю. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли // Сердечная недостаточность.— 2000.— № 1 (4).— С. 139–143.
21. Anker S. D., von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview // Heart.— 2004.— № 90 (4).— P. 464–470.
22. Transforming Growth Factor- $\beta_1$  as a common target molecule for development of cardiovascular disease, renal insufficiency and metabolic syndrome / K Aihara, Y. Ikeda, S. Yagi et al. // Cardiol. Res. Pract.— 2011.— Vol. 17 (5).— P. 381–390.
23. Damman K., Paul R. Kalra, Hans H. Pathophysiological mechanisms contributing to renal dysfunction in chronic heart failure // J. of Renal Care.— 2010.— № 36.— P. 18–26.
24. Алексеенко Р. В. Роль прозапальных цитокинів у прогресуванні діабетичної нефропатії: автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Харків, 2007.— 20 с.

### **ЗМІНА РІВНІВ ЦИТОКІНІВ, ГЛОМЕРУЛЯРНО-ТУБУЛЯРНИХ МАРКЕРІВ, КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ТА ЇЇ ПОЄДНАНІ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК**

П. Г. КРАВЧУН, Ю. О. МИХАЙЛОВА, Л. А. ЛАПШИНА, О. В. ПЕТЮНІНА

**У хворих на хронічну серцеву недостатність та хронічну серцеву недостатність у поєднанні з хронічною хворобою нирок визначено відмінності клінічних характеристик, показників гломерулярних і канальцевих складових функції нирок, активності цитокиногенезу і параметрів кардіогемодинаміки залежно від наявності ниркової дисфункції. Встановлено паралельну динаміку активації ФНП- $\alpha$ , ТФР- $\beta_1$  і показників гломеруло-тубулярної дисфункції, прогресування якої, асоційоване з додатковою активацією утворення цитокинів, має негативний вплив на структуру і функцію нирок.**

*Ключові слова: хронічна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, швидкість клубочкової фільтрації, цитокини, цистатин С,  $\beta_2$ -мікроглобулін.*

### **THE CHANGES IN THE LEVEL OF CYTOKINES, GLOMEROTUBULAR MARKERS, CARDIOHEMODYNAMICS IN CHRONIC HEART FAILURE AND ITS COMBINATION WITH KIDNEY DISEASE**

P. G. KRAVCHUN, Yu. A. MIKHAYLOVA, L. A. LAPSHINA, O. V. PETUNINA

**The differences in clinical characteristics, parameters of glomerular and canalicular components of kidney function, activity of cytokinogenase and parameters of cardiohemodynamics were determined depending on the presence of kidney failure in patients with chronic heart failure and chronic heart failure in combination with kidney disease. Parallel dynamics of activation of TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta_1$  and parameters of glomerulotubular dysfunction, which progress is associated with additional activation of cytokine formation, can influence negatively the structure and function of the kidneys.**

*Key words: chronic heart failure, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, cytokines, cystatin C,  $\beta_2$ -microglobulin.*

Поступила 06.09.2012