

Особенности кардиогемодинамики, изменений маркеров дисфункции почек и цитокиногенеза при хронической сердечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической болезнью почек

Ключевые слова:

сердечная недостаточность, почки, кардиогемодинамика, цистатин С, ТФР- β_1 , β_2 -МГ, ФНО- α .

Дисфункция почек вследствие хронической сердечной недостаточности (ХСН) является одним из вариантов кардиоренального синдрома и доказанным предиктором неблагоприятного прогноза [1, 3, 9, 22, 14]. Считается, что при ХСН дисфункция почек развивается вследствие снижения сердечного выброса с последующим уменьшением наполнения артериального русла, почечной гипоперфузией, повышенным сопротивлением почечных сосудов, снижением почечного кровотока [1, 9, 22, 14]. Однако в ряде исследований показано отсутствие четкой связи между показателями сократительной функции миокарда и маркерами дисфункции почек при ХСН [9].

Наряду с нейрогуморальной активацией для ХСН характерно включение каскада цитокинов, нарастающее по мере прогрессирования ХСН и вызывающее деструктивные поражения миокарда, патологическое влияние на ремоделирование миокарда и его дисфункцию [6, 12]. Вместе с тем участием цитокинов в патогенезе нефропатий и дисфункции почек, в том числе при ХСН, посвящены немногочисленные исследования [4, 5, 8, 10]. Среди больных с ХСН существует контингент пациентов с сопутствующей хронической болезнью почек (ХБП), имеющей субклинические проявления, которые теоретически взаимопотенцируют возникшие вследствие ХСН нарушения функции почек. Остается недостаточно изученным, как такое сочетание отражается на функции почек, активности цитокиногенеза, состоянии кардиогемодинамики.

Цель настоящего исследования — изучить особенности кардиогемодинамики, функции почек при хронической сердечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической болезнью почек, определить роль иммуновоспалительных и ростовых цитокинов (ФНО- α , ТФР- β_1) в формировании структурно-



**А.Н. Беловол¹,
Ю.А. Михайлова¹,
О.В. Петюнина²,
Л.А. Лапшина¹**

¹ Харьковский национальный медицинский университет

² ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Біловол Олександр Миколайович
чл.-кор. НАМН України, д. мед. н.,
проф. кафедри внутрішньої
медицини №1 і клінічної
фармакології

61022, м. Харків, просп. Леніна, 4
Тел. (057) 707-73-27

Стаття надійшла до редакції
11 вересня 2012 р.

функциональных параметров миокарда в исследуемых группах.

Материалы и методы

Обследовано 103 пациента (53 мужчины, 50 женщин) с ХСН ишемического генеза в возрасте 41–87 лет ($66,8 \pm 9,8$ года). 1-ю группу составил 61 больной с ХСН, 2-ю — 42 пациента с ХСН и сопутствующей ХБП. В 1-й группе гипертонической болезнью (ГБ) страдали 91,8 % пациентов, сахарным диабетом (СД) 2 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 года, 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 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 года. 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). Диагностированы следующие болезни почек: хронический пиелонефрит — у 66,7 % пациентов, диабетическая нефропатия — у 10 %, их сочетание — у 23,3%, мочекаменная болезнь — у 9,5 % больных. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц (13 женщин и 7 мужчин), средний возраст — ($38,7 \pm 10,7$) года. Уровень креатинина сыворотки крови определяли методом Яффе с помощью тест-системы Филисит-Диагностика (Украина), иммуноферментными методами в сыворотке крови определяли содержание ФНО- α («Альфа-ФНО — ИФА — БЕСТ» (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск)), цистатина С (Human Cystatin C ELISA («BioVendor GmbH», Германия)), ТФР- β_1 (DRG TGF- β_1 ELISA («DRG International, Inc», Германия)), β_2 — МГ в моче (DRG микроглобулин (beta-2) (EIA-1789) («DRG International, Inc», США)). Исследования проводили на иммуноферментном анализаторе LabLine-90, Австрия. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study).

Исследование структурно-функциональных показателей миокарда проводилось методом эхокардиографии и доплерэхокардиографии на ультразвуковом диагностическом комплексе «Радмир» в М-модальном и двухмерном режимах. Характеристика клинического состояния

проводилась в соответствии со шкалой оценки клинического состояния больных с сердечной недостаточностью (ШОКС) (модификация В.Ю. Мареева). Статистическая обработка результатов выполнена с использованием t-критерия Стьюдента, корреляционные связи оценивали по коэффициенту корреляции рангов Спирмена.

Результаты и обсуждение

Оценка клинического статуса у больных с ХСН и ХСН в сочетании с ХБП (шкала ШОКС) показала достоверное увеличение по сравнению с контролем суммы баллов, отражающих состояние больных в обеих группах, однако различий между ними не определялось (таблица).

У пациентов с ХСН и с ХСН в сочетании с ХБП вполне закономерно и ожидаемо по сравнению с группой здоровых определялось достоверное увеличение конечно-диастолического объема (КДО) ($p < 0,05$, $p < 0,05$), конечно-систолического объема (КСО) ($p < 0,01$; $p < 0,05$), конечно-диастолического размера (КДР) ($p < 0,05$, $p < 0,05$), конечно-систолического размера (КСР) ($p < 0,05$, $p < 0,05$), индекса относительной толщины стенки левого желудочка (2 Н/Д) ($p < 0,01$, $p < 0,05$). Вместе с тем у пациентов с ХСН в сочетании с ХБП по сравнению с ХСН без ХБП отмечались более низкие значения линейных размеров и объемов левого желудочка, различия по показателям КДО, КСО, КСР, 2 Н/Д были достоверны ($p < 0,05$, $p < 0,01$; $p < 0,05$; $p = 0,04$ соответственно). Показатель ФВ был достоверно ниже контроля при ХСН и ХСН в сочетании с ХБП ($p < 0,05$; $p < 0,05$), однако в сравниваемых группах не отличался. Параметры гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) в обеих группах достоверно превышали таковые у группы здоровых, однако у пациентов 2-й группы обнаружены более высокие средние значения толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), чем в 1-й группе ($p = 0,045$; $p < 0,05$; $p < 0,05$). Исходя из установленных норм констатации ГЛЖ по показателю ИММЛЖ (у мужчин > 134 г/м², у женщин > 110 г/м²) был проведен анализ частоты ГЛЖ в сравниваемых группах. Так, у пациентов с ХСН частота ГЛЖ составила 67,1 %, у больных с ХСН в сочетании с ХБП — 78,8 %, что демонстрирует большую распространенность и степень ГЛЖ в группе ХСН с хронической нефропатией.

Анализ показателей диастолической функции показал в обеих группах достоверное по сравнению с контролем снижение показателя макси-

Таблиця. Показатели гемодинамики у больных с ХСН ишемического генеза и ХСН с сопутствующей ХБП (M ± m)

Показатель	Контроль	ХСН (n = 61)	ХСН в сочетании с ХБП (n = 42)	p
КДО, мл	98,2 ± 12,7	122,33 ± 9,1*	113,33 ± 8,68*	< 0,05
КСО, мл	42,4 ± 5,1	63,25 ± 8,55**	53,98 ± 6,63**	< 0,01
КДР, см	4,3 ± 0,12	4,95 ± 0,32*	4,81 ± 0,26*	> 0,05
КСР, см	3,47 ± 0,18	3,68 ± 0,37*	3,45 ± 0,36	< 0,05
ФВ, %	56,4 ± 2,11	51,4 ± 4,26*	52,12 ± 5,22*	> 0,05
ТЗСЛЖ, Д, см	1,08 ± 0,08	1,35 ± 0,09*	1,45 ± 0,08*	= 0,04
ТМЖП, Д, см	1,01 ± 0,03	1,21 ± 0,083*	1,32 ± 0,07**	< 0,05
ИММЛЖ, г/м ²	122,1 ± 10,18	166,15 ± 8,21*	197,2 ± 9,79**	< 0,05
2 Н/Д	0,46 ± 0,04	0,52 ± 0,01*	0,49 ± 0,004*	= 0,04
Е/А	1,38 ± 0,04	1,12 ± 0,17*	0,82 ± 0,03**	< 0,01
Е, см/с	70,1 ± 3,31	63,11 ± 8,1*	56,51 ± 4,62**	< 0,05
А, см/с	50,7 ± 4,2	66,12 ± 6,01*	67,15 ± 3,56*	> 0,05
IVRT, мс	83,4 ± 9,9	92,36 ± 0,52*	100,51 ± 12,4*	> 0,05
ШОКС, баллы	1,7 ± 0,03	9,11 ± 0,7**	8,97 ± 0,04**	> 0,05
Креатинин, ммоль/л	0,083 ± 0,025	0,102 ± 0,008*	0,138 ± 0,022**	< 0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	105,65 ± 5,2	76,65 ± 7,2*	54,4 ± 8,1**	< 0,01
Цистатин С, мкг/мл	835,6 ± 21,8	1239,2 ± 30,6*	1532,01 ± 34,9**	< 0,05
β ₂ -МГ, мкг/мл	0,173 ± 0,016	0,27 ± 0,09*	0,37 ± 0,04**	< 0,01
ТФР-β ₁ , пг/мл	42,1 ± 4,7	76,35 ± 6,2*	93,81 ± 9,96**	< 0,01
ФНО-α, пг/мл	29,59 ± 3,25	43,88 ± 7,73*	51,68 ± 6,44**	< 0,05

Примечание. Достоверность различий по сравнению с контролем: * — p < 0,05; ** — p < 0,01.

мальной скорости раннего наполнения левого желудочка (Е) (p < 0,05, p < 0,01), увеличение максимальной скорости позднего наполнения предсердий (А) (p < 0,05, p < 0,05), уменьшение соотношения Е/А (p < 0,05, p < 0,01), степень снижения показателей Е и Е/А была более выраженной в группе ХСН с ХБП (p < 0,05, p < 0,05). Удлинение времени изоволюметрического расслабления левого желудочка (IVRT), достоверно превышающее уровень контроля, определялось в обеих группах (p < 0,05, p < 0,05) без существенных различий между ними. Типы нарушения диастолической функции распределялись следующим образом: у больных с ХСН нарушения релаксации определялись в 52,5 % случаев, псевдонормализация — в 13,1 %, рестриктивные изменения — в 6,5 % случаях, нормальные показатели диастолической функции определены у 27,9 % пациентов. В группе больных с ХСН в сочетании с ХБП частота соответствующих типов диастолической дисфункции составила 64,4; 7,1; 4,8; 21,7 %. Таким образом, во 2-й группе по сравнению с 1-й даже при субклинических проявлениях хронической нефропатии и одинаковом клиническом статусе были определены более высокие абсолютные и количественные показатели ГЛЖ, уменьшение размеров и объемов полости левого желудочка, индекса относительной толщины стенки левого желудочка, что можно трактовать как концентри-

ческую ГЛЖ, а также преобладание диастолической дисфункции с нарушением релаксации.

В работе исследованы маркеры дисфункции гломерулярных структур (креатинин, СКФ, цистатин С), канальцевых функций (β₂-МГ в моче), показатель системных фибропластических процессов (ТФР-β₁) и неспецифического иммунновоспаления (ФНО-α) (таблица). Полученные результаты демонстрируют, что при ХСН происходит достоверное по сравнению с контролем повышение уровня цистатина С, β₂-МГ, ФНО-α, ТФР-β₁, креатинина, снижение СКФ; значения всех показателей достоверно изменяются при ХСН с сопутствующей ХБП. Учитывая, что основные отличия морфофункциональных параметров заключались в преобладании при ХСН в сочетании с ХБП гипертрофии миокарда и более выраженной диастолической дисфункции, был проведен анализ биохимических данных в зависимости от наличия ГЛЖ. У пациентов с ХСН с ИММЛЖ, соответствующим критериям ГЛЖ, уровень креатинина составил (0,101 ± 0,006) ммоль/л, СКФ — (74,51 ± 6,3) мл/мин/1,73 м², цистатина С — (1334,8 ± 21,6) мкг/мл, ТФР-β₁ — (81,6 ± 17,9) пг/мл, β₂-МГ — (0,24 ± 0,06) мкг/мл, ФНО-α — (54,4 ± 9,8) пг/мл; при ХСН без ГЛЖ уровень креатинина составил (0,103 ± 0,08) ммоль/л, СКФ — (77,5 ± 7,8) мл/мин/1,73 м², цистатина С — (1004,8 ± 36,7) мкг/мл, ТФР-β₁ — (70,7 ± 10,8) пг/мл, β₂-МГ —

($0,26 \pm 0,018$) мкг /мл, ФНО- α — ($39,2 \pm 8,6$) пг/мл ($p > 0,05$; $p > 0,05$; $p < 0,01$, $p > 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,05$ соответственно). У больных 2-й группы с ГЛЖ и без ГЛЖ представленные показатели составили: уровень креатинина — ($0,140 \pm 0,07$) и ($0,136 \pm 0,04$) ммоль/л, СКФ — ($55,4 \pm 6,1$) и ($56,8 \pm 4,5$) мл/мин/1,73 м² ($p > 0,05$), цистатина С — ($1752,03 \pm 56,8$) и ($1368,8 \pm 86,3$) мкг /мл ($p < 0,01$), ТФР- β_1 — ($106,8 \pm 20,1$) и ($88,4 \pm 17,8$) пг/мл ($p < 0,01$), β_2 -МГ — ($0,38 \pm 0,07$) и ($0,35 \pm 0,08$) мкг /мл, ФНО- α — ($54,6 \pm 6,4$) и ($47,11 \pm 4,3$) пг/мл ($p < 0,01$). Обращает на себя внимание то, что уровни креатинина, клиренса креатинина, β_2 -МГ в группах с ГЛЖ и без ГЛЖ не отличались. Значения цистатина С, ТФР- β_1 , ФНО- α как у больных с ХСН, так и у пациентов с ХСН в сочетании с ХБП оказались достоверно выше при диагностированной ГЛЖ, что предполагает наличие связи между ними. В 1-й группе выявлена прямая корреляция между ИММЛЖ и цистатином С ($r = 0,37$, $p < 0,01$), ТФР- β_1 ($r = 0,54$, $p < 0,001$), ФНО- α ($r = 0,27$, $p < 0,04$), у пациентов 2-й группы определялась положительная корреляция между ИММЛЖ и цистатином С ($r = 0,37$, $p < 0,01$), ТФР- β_1 ($r = 0,68$, $p < 0,001$), ФНО- α ($r = 0,34$, $p = 0,04$), а также отрицательная корреляция между ТФР- β_1 и Е/А ($r = -0,37$, $p < 0,01$), цистатином С и КДО ($r = -0,29$, $p < 0,05$), КСО ($r = -0,30$, $p < 0,05$), Е/А ($r = -0,44$, $p < 0,01$).

Прежде всего обращают на себя внимание изменения уровня цистатина С, которые ассоциировались как со степенью включения почек, так и наличием ГЛЖ в обеих группах, а также диастолической дисфункцией при ХСН в сочетании с ХБП. Известно, что цистатин С продуцируется всеми ядродержащими клетками, присутствует во всех биологических жидкостях, выводится почками, является наиболее ранним и точным маркером дисфункции почек по сравнению с креатинином, клиренсом креатинина и СКФ у пациентов с нефропатией различного генеза, а также фактором прогноза прогрессирования ХБП [3–5]. Одновременно показано, что увеличение уровня цистатина С является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Такие данные получены при острым ST-инфаркте миокарда [15], амбулаторной ишемической болезни сердца [19], систолической сердечной недостаточности [19, 17, 20, 23], диастолической дисфункции миокарда [19, 21]. Р.С. Patel была сформулирована гипотеза о роли цистатина С для выявления больных с доклиническими нарушениями структуры и функции миокарда [21]. Полученные результаты позволя-

ют предположить, что цистатин С при ХСН и ХСН в сочетании с ХБП, являясь диагностическим критерием оценки ренальных функций, имеет самостоятельное значение как маркер гипертрофического ремоделирования миокарда и нарушения его диастолических свойств, независимо от дисфункции почек.

ТФР- β_1 относится к суперсемейству цитокинов ТФР- β , его роль в кардиоваскулярной системе определяется локализацией в эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов, миофибробластах, макрофагах и других клетках крови, его способностью осуществлять контроль клеточного роста, пролиферации, дифференциации, апоптоза, продукции внеклеточного матрикса, стимуляции интерстициального фиброза миокарда, гипертрофического роста кардиомиоцитов. Показано участие ТФР- β_1 в патогенезе атеросклероза, гипертрофии миокарда, дисфункции левого желудочка [2, 7, 11, 16]. Значение ТФР- β_1 в нефрогенезе имеет аналогичные ключевые позиции, связанные с воспалительными, профибротическими, склеротическими процессами в почках [10, 11]. Более выраженное увеличение уровня ТФР- β_1 при ХСН с ХБП по сравнению с ХСН без ХБП можно объяснить тем, что системная активация образования ТФР- β_1 дополняется локальной почечной гиперэкспрессией цитокина вследствие сопутствующей патологии почек. В результате происходит дополнительная активация фиброзных и гипертрофических процессов в миокарде, которые проявились более выраженными признаками ГЛЖ, изменениями диастолической функции у пациентов с ХСН и ХБП по сравнению с больными с ХСН без ХБП. При наличии ГЛЖ в обеих группах, особенно у больных с ХСН с ХБП, определялись достоверно более высокие уровни ТФР- β_1 , что подтверждает роль этого цитокина в профибротических процессах.

Увеличение уровня ФНО- α при ХСН и ХСН в сочетании с ХБП, полученное в настоящем исследовании, находится в соответствии с иммуновоспалительной теорией патогенеза ХСН, подтвержденной экспериментально и в клинике [6, 12]. Немногочисленные исследования показали увеличение уровня ФНО- α в крови и в моче при ХБП различного генеза как при острых проявлениях нефропатии, так и в меньшей степени — в период ремиссии [5, 8]. Более выраженное увеличение активности ФНО- α при ХСН в сочетании с ХБП, чем при ХСН без патологии почек, предполагает, что даже субклиническая нефропатия является источником дополнительной экспрессии ФНО- α . Связь ФНО- α с гипертрофией кардиомиоцитов и

экстрацеллюлярного матрикса подтверждена экспериментальными и клиническими исследованиями [6, 12]. Положительная связь между показателями ИММЛЖ и уровнем ФНО- α при ХСН и ХСН в сочетании с ХБП обусловлена воздействием на гипертрофические процессы миокардиальной и экстрамиокардиальной продукции ФНО- α при ХСН и ее дополнение повышенным местным образованием цитокина в почках вследствие нефропатии.

Таким образом, даже субклиническая ХБП у больных с ХСН по сравнению с ХСН без нефропатии может модифицировать структуру нарушений кардиогемодинамики, которые проявляются концентрической гипертрофией миокарда и диастолической дисфункцией. При ХСН в сочетании с ХБП определялись более выраженные изменения биомаркеров дисфункции почек и цитокиногенеза, чем при ХСН без нефропатии, причем значения цистатина С, ФНО- α , ТФР- β_1 ассоциировались с выраженностью ГЛЖ.

Выводы

1. Нарушения кардиогемодинамики при хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической болезнью почек по сравнению с хронической сердечной недостаточностью без хронической болезни почек отличались более выраженной частотой и степенью гипертрофии

миокарда левого желудочка концентрического типа и сочетались с диастолической дисфункцией типа нарушения релаксации.

2. Степень активации биомаркеров дисфункции почек и показателей цитокиногенеза достоверно превышала контроль при хронической сердечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической болезнью почек, более существенные изменения наблюдались при сочетании хронической сердечной недостаточности с нефропатией.

3. Наличие гипертрофии миокарда левого желудочка при хронической сердечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической болезнью почек ассоциировалось с более высокими значениями цистатина С, ФНО- α , ТФР- β_1 , чем у больных без гипертрофии миокарда левого желудочка, что свидетельствует о вкладе этих маркеров в процесс ремоделирования миокарда.

Перспективы дальнейших исследований.

Считаем целесообразным обратить внимание на проблему роли цистатина С как независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, предиктора их осложнений, его использования для контроля эффективности терапии дисфункции миокарда вне связи с первичными или вторичными нарушениями функции почек.

Список литературы

1. Арутюнов Г.П. Патофизиологические процессы в почках у больных ХСН // Сердечная недостаточность.— 2008.— Т. 9, № 5 (49).— С. 234—249.
2. Біла Н.В. Роль трансформуючого фактора росту- β_1 і тканинного інгібітора металопротеїназ-1 у формуванні структурних змін міокарда при артеріальній гіпертензії // Лабораторна діагностика. — 2005. — № 3 (33). — С. 6—9.
3. Вельков В.В., Резникова О.И. Современная лабораторная диагностика ренальных патологий: от ранних стадий до острой почечной недостаточности // Вестник лаборатории днк-диагностики.— 2011.— № 1 (10).— С. 6—11.
4. Виллевалде С.В., Гудгаліс Н.И., Исикова Х.В. и др. Роль цистатина С в оценке взаимосвязи функционального состояния почек и воспаления у больных артериальной гипертензией и диабетом 2 типа // Клиническая фармакология и терапия.— 2009.— № 1.— С. 21—25.
5. Гудгаліс Н.И. Состояние функции почек у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа и ее взаимосвязь с показателями неспецифического воспаления: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни».— М., 2009.— 20 с.
6. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Демьянец С.В. Цитокины: Общебиологические и кардиальные эффекты. — Харьков, 2006.— 226 с.
7. Курумова К.О. Факторы фиброза, эндотелиальной дисфункции и гемостаза у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.02 «Эндокринология».— М., 2010.— 25 с.
8. Нуртдинова Г.М. Уровни провоспалительных цитокинов у больных хроническим пиелонефритом и их изменения при комплексной терапии с применением иммуномодулятора — ликопида: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни».— Уфа, 2004.— 23 с.
9. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Гушина В.М., Сторожаков Г.И. Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью (Обзор литературы) // Нефрология и диализ.— 2010.— Т. 12, № 1.— С. 13—24
10. Aihara K., Ikeda Y., Yagi S. et al. Transforming Growth Factor- β_1 as a Common target molecule for development of cardiovascular diseases, renal insufficiency and metabolic syndrome // Cardiol. Res. Pract.— 2010.— N 3 (4).— P. 424—430.
11. Almindral J.L., Shik V., Rosendorff C. et al. Association between transforming growth factor — beta (1) and left ventricular mass and diameter in hypertensive patients // J. Am. Soc. Hypertens.— 2010.— N 4 (3).— P. 135—141.
12. Anker S.D., Von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview // Heart.— 2004.— N 90 (4).— P. 464—470.
13. Cepeda J., Tranche-Iparraguire S., Marin-Iranzo R. et al. Cystatin C and cardiovascular risk in the general population // Rev. Esp. Cardiol.— 2010.— N 63 (4). — P. 415—422.
14. Damman K., Kalra P.R., Hans H. Pathophysiological mechanisms contributing to renal dysfunction in chronic heart failure // J. Renal Care.— 2010.— N 36. — P. 18—26.
15. Derzhko R., Plaksej R., Przewlocka-Kosmala M. et al. Prediction of left ventricular dysfunction progression in patients with a first ST-elevation myocardial infarction — contribution of cystatin C assessment // Coron. Artery Dis.— 2009.— N 20 (7). — P. 453—461.
16. Dixon D.L., Griggs K.M., Bersten A.D. et al. Systemic inflammation and cell activation reflects morbidity in chronic heart failure // Cytokine.— 2011.— N 56 (3).— P. 593—599.
17. Gao C., Zhong L., Gao Y. et al. Cystatin C levels are associated with the prognosis of systolic heart failure patients // Arch. Cardiovasc. Dis.— 2011.— N 104 (11).— P. 565—571.
18. Han L.L., Bai X.L., Lin H.L. et al. Association between kidney and cardiac diastolic function in Chinese subjects without overt disease: correlation with ageing and inflammatory markers // Eur. J. Clin. Invest.— 2011.— N 41 (10).— P. 1077—1086.

19. Ix J.H., Shlipak M.G., Chertov G.M. et al. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study // *Circulation*.— 2007.— N 115 (2). — P. 173—179.
20. Moran A., Katz R., Smith N.L. et al. Cystatin C concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure // *J. Card. Fail.*— 2008.— N 14 (1). — P. 19—26.
21. Patel P.C., Ayers C.R., Myrphy S.A. et al. Association of cystatin C with left ventricular structure and function: the Dallas Heart Study // *Circ. Heart Fail.*— 2009.— N 2 (2). — P. 98—104.
22. Ronco C., Haapio M., House A.A. et al. Cardiorenal syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2008.— N 52.— P. 1527—1539.
23. Tang W.H., Van Lente F., Shrestha K. et al. Impact of myocardial function on cystatin C measurements in chronic systolic heart failure // *J. Card. Fail.*— 2008.— N 14 (5). — P. 394—399.

О.М. Біловол, Ю.О. Михайлова, О.В. Петюніна, Л.А. Лапшина

Особливості кардіогемодинаміки, змін маркерів дисфункції нирок та цитокіногенезу при хронічній серцевій недостатності та хронічній серцевій недостатності у поєднанні з хронічною хворобою нирок

Метою роботи було вивчення особливостей кардіогемодинаміки, функції нирок при хронічній серцевій недостатності (ХСН) у поєднанні з хронічною хворобою нирок (ХХН), ролі ТФР- β_1 , ФНП- α у формуванні структурно-функціональних параметрів міокарда. Обстежено 103 хворих на ХСН ішемічного генезу, серед яких у 42 пацієнтів діагностовано субклінічну ХХН. Поряд із дослідженням гемодинаміки методами Ехо-КГ і доплер-Ехо-КГ проведено визначення рівня креатиніну, кліренсу креатиніну (формула Кокрофта—Голта), цистатину С, ТФР- β_1 , ФНП- α в крові і β_2 -МГ в сечі. Навіть субклінічна ХХН у хворих на ХСН порівняно з ХСН без нефропатії може модифікувати структуру порушень кардіогемодинаміки, які виявляються концентричною гіпертрофією міокарда й діастолічною дисфункцією. При ХСН в поєднанні з ХХН визначалися більш виражені зміни біомаркерів дисфункції нирок і цитокіногенезу, ніж при ХСН без нефропатії, причому значення цистатину С, ФНО- α , ТФР- β_1 асоціювалися з вираженістю гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.

A.N. Bilovol, Yu.A. Mykhailova, O.V. Petyunina, L.A. Lapshina

The peculiarities of cardiac hemodynamics, changes of markers of kidney dysfunction and immune inflammation in chronic heart failure and in chronic heart failure accompanied by chronic kidney disease

The aim of the present study was to assess the peculiarities of cardiac hemodynamics, renal function in chronic heart failure (CHF) accompanied by chronic kidney disease (CKD), the role of TGF- β_1 , TNF- α in formation of structural and functional parameters of myocardium. The study included 103 patients with ischemic CHF, the subclinical CKD was diagnosed in 42 subjects. Along with the research methods of hemodynamic, echocardiogram and Doppler-echocardiogram, the serum levels of creatinine, creatinine clearance (Cockcroft—Gault formula), cystatin C, TGF- β_1 , TNF- α in blood and β_2 -MG in urine have been defined. It has been established that even subclinical CKD in patients with CHF in comparison with CHF without nephropathy, can result in the modification of the structure of the cardiac hemodynamics, which becomes apparent as concentric myocardial hypertrophy and diastolic dysfunction. In patients with CHF, accompanied by CKD, more pronounced changes in biomarkers of renal dysfunction and immune inflammation have been revealed in comparison with subject with CHF and without CKD, the value of cystatin C and TNF- α , TGF- β_1 were associated with the severity of LV hypertrophy.