

УДК 616.12-008.46+616.61]-036.12-074:547.96:612.017.1

Ю.А. Михайлова

Харьковский национальный медицинский университет

УРОВНИ ЦИСТАТИНА С, β_2 -МИКРОГЛОБУЛИНА, ТФР- β , ФНО- α ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СОЧЕТАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сочетанием ХСН с хронической болезнью почек (ХБП) проанализированы степень и характер нарушений клубочковой, электролитовыделительной, канальцевой функций почек, их связь с активностью иммуновоспаления и формированием интерстициального фиброза. У пациентов с ХСН происходит выраженное повышение уровней цистатина С, β_2 -микроглобулина, ФНО- α , трансформирующего фактора роста- β , креатинина, снижение клиренса креатинина. Уровни данных показателей достоверно увеличиваются в группе больных с сопутствующей ХБП. Субклинические нарушения функции почек при ХСН и сочетании ХСН с ХБП протекают с более ранним нарушением канальцевых функций по сравнению с клубочковыми. Ведущие позиции в дисфункции почек и прогрессировании нефропатии занимает усиление коллагенообразования и фиброза интерстиция, которые стимулируются иммуновоспалением, ростовыми факторами, в том числе ФНО- α , ТФР- β .

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, маркёры тяжести ХБП, цитокины.

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) и дисфункции почек затрагивает ряд аспектов – патогенетический, патоморфологический, диагностический, терапевтический, прогностический. Нарушение функции почек у пациентов с ХСН значительно утяжеляет её прогноз – способствует прогрессированию заболевания, увеличивает частоту госпитализаций, риск смертности [1–6]. Синергизм многочисленных патогенетических звеньев ХСН и хронической болезни почек (ХБП) позволил сформулировать концепцию «кардиоренального синдрома», в соответствии с которым были выделены пять его типов в зависимости от наличия острой/хронической СН, первичности/вторичности возникновения поражения сердца или почек по отношению друг к другу [7, 8]. Настоящее исследование посвящено хроническому кардиоренальному синдрому II типа, возникшему в результате ХСН, и его сочетанию с ХБП, имеющей субклиническое течение без выраженного нарушения функции почек.

Для диагностики и мониторинга ренальных функций используется множество биомаркёров, из числа которых можно выделить креатинин, цистатин С как пока-

затели гломерулярной функции, β_2 -микроглобулин (β_2 -МГ) – маркёр канальцевых функций, ТФР- α – ростовой фактор, участвующий в процессе коллагенообразования и развития интерстициального фиброза, в том числе нефросклероза. В литературе имеются данные об использовании указанных биомаркёров при ХСН и ХБП, однако вопрос комплексной оценки функции почек при ХСН и сочетании ХСН с ХБП изучен недостаточно. Доказана роль иммуновоспаления, в частности повышения уровня ФНО- α при ХСН [9–13] и ХБП [2, 14–17], однако недостаточно полно определено место ФНО- α в формировании дисфункции почек у пациентов при ХСН и сочетании ХСН с ХБП.

Целью настоящего исследования было изучить степень и характер нарушения клубочковой (креатинин, клиренс креатинина, цистатин С), электролитовыделительной (Na^+ , K^+), канальцевой (β_2 -МГ) функций почек, их связи с активностью иммуновоспаления (ФНО- α) и формирования интерстициального фиброза (ТФР- β) при ХСН и сочетании ХСН с ХБП.

Материал и методы. Обследовано 103 пациента (53 мужчины и 50 женщин) с клини-

© Ю.А. Михайлова, 2012

ческими проявлениями ХСН, находившихся на стационарном лечении в инфарктном отделении ХГКБ № 27, в возрасте 41–87 лет, средний возраст – (66,8±9,8) лет. Из исследования были исключены больные с острой СН, острым инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, идиопатической кардиомиопатией, перикардитами, ревматическими пороками сердца, миокардитами, хроническим обструктивным заболеванием лёгких, бронхиальной астмой, онкологическими заболеваниями. Диагностическое обследование включало анализ жалоб, данных анамнеза.

Больные были разделены на две группы: 1-я – 61 больной с ХСН, 2-я – 42 пациента с ХСН и сопутствующей ХБП. Из анамнеза жизни больных 1-й группы известно, что гипертонической болезнью страдали 91,8 %, сахарным диабетом (СД) 2-го типа – 21,7 %, стабильная стенокардия напряжения I–II ФК наблюдалась у 21,3 %, III ФК – у 18 % пациентов; 45,9 % обследованных ранее перенесли острый инфаркт миокарда, который в 6,6 % случаев осложнился хронической постинфарктной аневризмой сердца. Длительность ХСН колебалась от 3 до 18 лет, в среднем – 11,7 лет. Согласно классификации NYHA, 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. Анемия лёгкой степени отмечалась в 31,1 % случаев, гиперлипидемия – в 54,0 %. Повышение уровня глюкозы имело место у пациентов с СД, что было определено эндокринологами как субкомпенсация СД. Клинический анализ мочи и результаты эхосонографии почек свидетельствуют, что изменений, указывающих на наличие ХБП, не выявлено.

Во 2-й группе больных с ХСН и сопутствующей ХБП гипертоническая болезнь 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 – 10,1 лет. Согласно классификации NYHA, 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. Среди больных с ХБП были диагностированы: хронический пиелонефрит у 66,7 % пациентов, диабетическая нефропатия у 33,3 %, мочекаменная болезнь у 9,5 % больных. Анемия лёгкой и средней степени тяжести наблюдалась у 47,6 % пациентов, гиперлипидемия – у 64,3 %, повышение уровня глюкозы до 10,7 ммоль/л имело мес-

то у пациентов с СД. У пациентов с хроническим пиелонефритом мочевого синдрома (лейкоцитурия от 10 до 45 ед. в п. зр., гематурия 5–10 ед. в п. зр., умеренная протеинурия) определялся в 26,2 % случаев, у 73,8 % больных изменение осадка мочи отсутствовало. Клинически выраженного обострения хронического пиелонефрита среди обследованных больных не наблюдалось. Диагноз диабетической нефропатии устанавливался на основании определения в моче белка, его содержание менее 500 мг/сут соответствовало 3-й стадии диабетической нефропатии по классификации С.Е. Mogensen. По данным эхосонографии почек, у всех больных с хроническим пиелонефритом определялись истончение коркового слоя почки, деформация и расширение чашечно-лоханочного аппарата почки, у 7,1 % больных – уменьшение размеров одной почки.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц (13 женщин и 7 мужчин), без ИБС, ХСН и ХБП, средний возраст – (38,7±10,7) лет. Кровь для исследования брали натощак при поступлении пациента в стационар и перед выпиской. Уровень креатинина сыворотки крови определяли методом Яфе с помощью тест-системы «Філісіт-Діагностика» (Украина), изменения электролитного баланса определяли: K^+ сыворотки крови – ионоселективным методом, Na^+ сыворотки крови – потенциометрическим методом. Иммуноферментными методами определяли содержание ФНО- α с использованием набора реагентов «Альфа-ФНО – ИФА-БЕСТ» (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск), содержание цистатина С в сыворотке крови человека – с использованием набора реагентов Human Cystatin C ELISA («BioVendor GmbH», Германия), ТФР- β_1 в сыворотке крови человека – с использованием тест-системы DRG TGF- β_1 ELISA (DRG International, Inc, Германия), содержание β_2 -МГ в моче – с помощью набора DRG микроглобулин (beta-2) (EIA-1789) (DRG International, Inc, США). Исследования проводили на иммуноферментном анализаторе LabLine-90 (Австрия). Клиренс креатинина (ККр) определяли по формуле Кокрофта – Голта

$$ККр = \frac{88 \times (140 - \text{возраст, лет}) \times \text{масса тела, кг}}{72 \times \text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}}$$

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием t-критерия Стьюдента. Корреляционные связи оценивали по коэффициенту корреляции рангов Спирмена.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования функции клубочковой, канальцевого аппарата почек, показателей электролитного баланса, ТФР- β и ФНО- α представлены в таблице. У пациентов с ХСН

монстрировали степень клубочковой дисфункции почек при ХСН, чем такой привычный и менее показательный маркер, как уровень креатинина, что согласуется с данными [21–26].

Показатели функции почек, уровень цитокинов у больных ХСН ишемического генеза и ХБП в сочетании с ХБП (M \pm m)

Показатель	Контроль (n=20)	ХСН (n=61)	ХСН + ХБП (n=42)	p в группах сравнения
Креатинин в сыворотке крови, моль/л	0,083 \pm 0,025	0,102 \pm 0,008*	0,138 \pm 0,022 [#]	< 0,05
Клиренс креатинина, мл/мин	105,65 \pm 5,20	76,65 \pm 7,20*	54,4 \pm 8,1 [#]	<0,01
Цистатин С, мкг/мл	835,6 \pm 21,8	1239,2 \pm 30,6*	1532,01 \pm 34,90 [#]	<0,05
K ⁺ сыворотки крови, моль/л	4,320 \pm 0,056	4,42 \pm 0,32	4,52 \pm 0,34	>0,05
Na ⁺ сыворотки крови, моль/л	135,40 \pm 0,73	140,1 \pm 3,5	152,50 \pm 2,94*	<0,05
β_2 -микроглобулин, мкг/мл	0,173 \pm 0,016	0,27 \pm 0,09*	0,37 \pm 0,04 [#]	<0,01
ТФР- β_1 в сыворотке крови, пг/мл	42,1 \pm 4,7	76,35 \pm 6,20*	93,81 \pm 9,96 [#]	<0,01
ФНО- α в сыворотке крови, пг/мл	29,59 \pm 3,25	43,88 \pm 7,73*	51,68 \pm 6,44 [#]	<0,05

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

ишемического генеза в отличие от контрольной группы уровень креатинина увеличился на 22,9 % (p<0,05), клиренс креатинина снизился на 27,4 % (p<0,05), уровень цистатина С повысился на 48,3 % (p<0,05). У больных ХСН с сопутствующей ХБП показатели клубочковой функции почек также достоверно отличались от показателей контрольной группы: уровень креатинина повысился на 66,3 % (p<0,01), клиренс креатинина снизился на 48,5 % (p<0,01), уровень цистатина С повысился на 83,3 % (p<0,01). Следует отметить более выраженное нарушение клубочковой функции почек у больных ХСН в сочетании с ХБП по сравнению с пациентами с ХСН. У значительного большинства больных с нефропатией её течение носило латентный или вялотекущий характер в случаях хронического пиелонефрита либо имело начальную протеинурическую стадию при диабетической нефропатии, которые определялись как ХБП I–II стадии. В литературе имеются многочисленные данные относительно диагностических ценностей биомаркеров (креатинин, цистатин С) и расчётного показателя (клиренс креатинина) для определения функционального состояния почек [18–22]. Согласно полученным результатам, наиболее выраженное отклонение от показателей контрольной группы продемонстрировали следующие биомаркеры: цистатин С, клиренс креатинина, которые более точно де-

Цистатин С – низкомолекулярный протеин, ингибитор протеаз, который продуцируется всеми ядросодержащими клетками во всех биологических жидкостях, выводится почками. Концентрация цистатина С обратно коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), является маркером дисфункции клубочков даже в том случае, если не происходит увеличения креатинина, и даёт более точное приближение к реальным значениям СКФ, чем уровень креатинина [21–22, 26–27]. В работах [25, 26] доказано, что цистатин С – сильный и независимый предиктор кардиальной смертности у пациентов с тяжёлой СН, имеющих нормальную или незначительно нарушенную функцию почек. Определение цистатина С является высокочувствительным методом диагностики дисфункции почек у больных с ХСН III–IV ФК с нормальным уровнем креатинина [6, 25, 28].

При анализе показателей электролитовывделительной функции почек в 1-й и 2-й группах больных установлено, что уровни натрия и калия в сыворотке крови находились в пределах нормы, однако у пациентов с сочетанием ХСН и ХБП по сравнению с больными ХСН без ХБП определялось достоверное увеличение уровня натрия в сыворотке крови на 12,6 % (p<0,05). Известны многочисленные нейрогуморальные факторы, регулирующие уровни экскреции натрия, в конечном результате натрий фильт-

рується в клубочках и реабсорбируется в канальцах почек. Существует тубулогломерулярное взаимодействие, согласно которому изменение клиренса креатинина прямо пропорционально изменению реабсорбции Na^+ в проксимальных канальцах [2]. Полученные результаты свидетельствуют о более выраженном нарушении клубочково-канальцевого баланса с итоговой задержкой натрия в организме у пациентов с сочетанием ХСН ишемического генеза с ХБП. Доказательством этого может быть наличие положительной корреляционной зависимости между клиренсом креатинина, цистатином С и уровнем Na^+ в сыворотке крови у больных ХСН ($r_1=0,675$; $r_2=0,498$; $p<0,05$) и ХСН в сочетании с ХБП ($r_1=0,685$; $r_2=0,563$; $p<0,05$).

В качестве показателя канальцевых функций почек в настоящем исследовании использовали уровень β_2 -МГ в моче (таблица). У пациентов 1-й группы он превышал норму на 56,0 % ($p<0,05$), 2-й – на 113,9 % ($p<0,01$), различия значений β_2 -МГ в моче между больными с ХСН и ХСН в сочетании с ХБП были достоверными ($p<0,05$).

β_2 -МГ – низкомолекулярный белок поверхностных антигенов клеточных ядер, свободно проходит через мембрану почечных клубочков; 99,8 % его затем реабсорбируется в проксимальном отделе почечных канальцев. Нарушение функции почечных канальцев приводит к экскреции больших количеств β_2 -МГ с мочой, поэтому его уровень в моче является маркером поражения проксимальных канальцев почек [20, 29, 30]. Увеличение уровня β_2 -МГ в моче отмечено при ренопаренхимных, врождённых нефропатиях, а также при хронической почечной недостаточности вследствие первичного поражения почек [31, 32]. При ХСН повышение уровня β_2 -МГ определено в единичных исследованиях [20, 30]. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении функций почечных канальцев при ХСН, которые существенно усугубляются наличием коморбидной первичной нефропатии. При изучении корреляционных связей у больных 1-й и 2-й групп определяется положительная корреляционная зависимость между β_2 -МГ и уровнями цистатина С ($r_1=0,56$; $r_2=0,642$; $r_3=0,531$; $r_4=0,652$; ($p<0,05$) и отрицательная – с показателями клиренса креатинина ($r_1=-0,499$; $r_2=-0,531$, $r_3=-0,513$; $r_4=-0,551$; $p>0,05$). Учитывая, что степень повышения β_2 -МГ больше, чем отклонение от нормы показателей клубоч-

ковых функций, можно полагать, что канальцевые функции при ХСН и ХСН с ХБП нарушаются раньше, чем клубочковые.

Состояние интерстициального матрикса почек контролируется нейrogормонами, цитокинами и факторами роста, из числа которых важная роль принадлежит ТФР- β . В 1-й группе больных с ХСН коронарогенного генеза уровень ТФР- β_1 превышал норму на 81,4 % ($p<0,05$), во 2-й группе – на 122,8 % ($p<0,01$), различия между показателями ТФР- β в обеих группах были достоверны ($p<0,05$). Значения ТФР- β_1 в 1-й и 2-й группах прямо коррелировали с уровнями цистатина С ($r_1=0,613$; $r_2=0,621$; $r_3=0,682$; $r_4=0,69$; $p>0,05$) и обратно – с показателями клиренса креатинина ($r_1=-0,622$; $r_2=-0,65$; $r_3=-0,634$; $r_4=-0,663$; $p<0,05$). Имеются многочисленные публикации о положительной корреляции уровня ТФР с показателями гипертрофии миокарда при гипертонической болезни [29, 33–37], вместе с тем определению уровня ТФР- β при ХСН посвящены единичные исследования [38, 39]. ТФР- β является ключевым фактором в пролиферативной цепи не только в сердце и сосудах, но и при развитии нефросклероза; относится к классическим цитокинам, которые в активном состоянии стимулируют рост кардиомиоцитов и пролиферацию миофибробластов, одновременно оказывая на них антиапоптотическое влияние. В конечном итоге с ТФР- β связывают развитие гипертрофии миокарда, интерстициального фиброза, снижение эластических свойств миокарда и сосудов [29, 33, 34, 36, 39]. Источником ТФР- β в почках являются местные макрофаги, стимуляция и гиперэкспрессия ТФР- β приводят к активации синтеза коллагена и других компонентов матрикса в почках. В связи с этим увеличение уровня ТФР- β в крови больных с ХСН, которое коррелировало с показателями клубочковых функций, можно трактовать как признак активации системного пролиферативного процесса, происходящего как в сердце и сосудах, так и в интерстициальной ткани почек. Дополнительное увеличение ТФР- β у пациентов с ХСН и ХБП по сравнению с ХСН без ХБП отражает связь фибропластических процессов в почках с гиперэкспрессией этого цитокинообразующего фактора, который регулирует процесс коллагеногенеза и нефросклеротических изменений в интерстициальной ткани почек.

Уровень ФНО- α в сыворотке крови определяли с целью установления роли неспеци-

фического воспаления в патогенезе дисфункции почек, обусловленной ХСН и сочетанием ХСН с ХБП. В группе больных ХСН ишемического генеза без первичной нефропатии уровень ФНО- α превышал норму на 48,3 % ($p < 0,05$), у пациентов ХСН в сочетании с ХБП – на 74,7 % ($p < 0,01$), различие между группами было статистически достоверно ($p < 0,05$). Корреляционный анализ показателей гломерулярной функции почек с уровнем ФНО- α в обеих группах больных показал положительную связь ФНО- α с цистатином С ($r_1 = 0,553$; $r_2 = 0,59$; $r_3 = 0,63$; $r_4 = 0,65$; $p < 0,05$) и отрицательную с клиренсом креатинина ($r_1 = -0,54$; $r_2 = -0,61$; $r_3 = -0,58$; $r_4 = -0,64$; $p < 0,05$). Увеличение уровня ФНО- α при ХСН согласуется с результатами многочисленных исследований, подтверждающих иммуновоспалительную теорию патогенеза ХСН.

Рассматривается несколько гипотез, объясняющих экспрессию ФНО- α при ХСН: теория миокардиальной продукции, связанной с увеличением диастолического давления в левом желудочке и первичным поражением кардиомиоцитов, теория экстрамиокардиальной продукции цитокинов в периферических тканях и скелетной мускулатуре, которая стимулируется тканевой гипоксией и оксидативным стрессом, теория активации цитокиногенеза бактериальными эндотоксинами, проникающими в организм через стенки кишечника в связи с его повреждением из-за венозного застоя [9–13]. Составляющими неблагоприятного влияния цитокинов при ХСН являются отрицательный инотропный эффект, ремоделирование миокарда с необратимой дилатацией полостей и гипертрофией кардиомиоцитов, усиление процессов апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической мускулатуры, нарушение эндотелийзависимой дилатации артериол [9–10, 12]. В почках ФНО- α образуется в клетках различного типа – проксимальных тубулярных клетках, мезангиуме, клубочковых эпителиоцитах, эпителиальных клетках, при этом первичным источником образования ФНО- α являются моноциты/макрофаги. Стимулируют синтез ФНО- α в клетках почечной ткани симпатoadrenalовая система, ангиотензин II, который через NF- κ B повышает экспрессию провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α . В почках ФНО- α влияет на несколько клеточных функций: пролиферацию клеток, синтез других цитокинов и провоспалительных медиаторов

(хемокинов, молекул адгезии), что стимулирует фиброобразование и синтез внеклеточного матрикса. Увеличение уровня ФНО- α в почках определялось при экспериментальном нефрите. В клинических условиях повышение показателей ФНО- α в крови обнаружено при гипертензивной нефропатии [35], диабетической нефропатии [21], сочетании артериальной гипертензии и СД 2-го типа [21, 22], хроническом гломеруло-нефрите [40], хроническом пиелонефрите [14]. Также определена положительная корреляция уровня ФНО- α с прогрессированием нарушения функции почек и хронической почечной недостаточности [17, 21, 40].

Приведённые результаты указывают на субклинические нарушения функции почек при ХСН и ХСН в сочетании с ХБП, которые были выявлены при определении биомаркёров и расчётных показателей гломерулярной функции (цистатин С, креатинин, клиренс креатинина), маркёров тубулоинтерстициальных повреждений – β_2 -МГ как показателя функции проксимальных канальцев и ТФР- β – ростового фактора, отражающего активность интерстициального фиброза. Ведущие позиции в дисфункции почек и прогрессировании нефропатии занимают усиление коллагенообразования и фиброза интерстиция, которые стимулируются наряду с ангиотензином II, альдостероном, иммуновоспалением, ростовыми факторами, в том числе ФНО- α , ТФР- β . Корреляционные связи между показателями клубочковой функции почек с уровнями β_2 -МГ в моче, ТФР- β , ФНО- α в крови указывают на взаимодействие гломерулярной и тубулярной функций с активностью иммуновоспаления и интерстициального фиброза как при «застойной» почке вследствие ХСН ишемического генеза, так и у пациентов с ХСН с коморбидным фоном в виде латентной, начальной или вялотекущей нефропатии.

Выводы

Многофакторность патогенеза кардиоренального синдрома, развивающегося на фоне ХСН и сочетания ХСН с ХБП, обусловлена как целым рядом инициальных факторов – гипоксия почек, вазоконстрикция артериол, иммуновоспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, обеспечивающих формирование «застойной» почки, так и нарушением гломерулярной, канальцевой, электролитовыделительной функций почек с пролиферацией внеклеточного матрикса, развитием нефросклероза.

Перспективы исследования заключаются в фундаментальном изучении звеньев патогенеза субклинических нарушений функ-

ции почек и их ранней диагностики у больных ХСН с последующей терапевтической коррекцией данных состояний.

Список литературы

1. Арутюнов Г. П. Патофизиологические процессы в почках у больных ХСН / Г. П. Арутюнов // Сердечная недостаточность. – 2008. – Т. 9, № 5 (49). – С. 234–249.
2. Renal impairment and outcomes in heart failure: Systematic review and meta-analysis / G. L. Smith, J. H. Lichtman, M. B. Bracken [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – № 47. – P. 1987–1996.
3. Резник Е. В. Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью (Обзор литературы) / Е. В. Резник, Г. Е. Гендлин, В. М. Гущина, Г. И. Сторожаков // Нефрология и диализ. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 13–24.
4. Березин А. Е. Кардиоренальный синдром / А. Е. Березин // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 359. – С. 24–31.
5. Reduced renal function in chronic heart failure: NT-pro BNP identifies very high risk patients (abstracts) / R. Poletti, T. Prontera, C. Passino [et al.] // Eur. Heart Failure. – 2010. – Vol. 9 (S1). – [325].
6. Kidney function evaluation and significance of kidney disorders in ischaemic heart failure patients / E. Nikolaykhuk, O. Berkovich, E. Shlyakhto [et al.] // Eur. Heart Failure. – 2010. – Vol. 9 (S1). – [1330].
7. Cardiorenal syndrome / C. Ronco, M. Haapio, A. A. House [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – № 52. – P. 1527–1539.
8. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardiorenal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative / C. Ronco, P. McCullough, S. D. Anker [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – № 31. – P. 703–711.
9. Bolger A. P. Tumor necrosis factor in chronic heart failure: a peripheral view on pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic implications / A. P. Bolger, S. D. Anker // Drugs. – 2000. – № 60 (6). – P. 1245–1257.
10. Насонов Е. Л. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли / Е. Л. Насонов, М. Ю. Самсонов // Сердечная недостаточность. – 2000. – № 1 (4). – С. 139–143.
11. Волков В. И. Про- и противовоспалительные цитокины при сердечной недостаточности / В. И. Волков, X. Н. Саламех, С. А. Серик // Укр. кардиол. журн. – 2002. – № 2. – С. 42–44.
12. Anker S. D. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview / S. D. Anker, S. von Haehling // Heart. – 2004. – № 90 (4). – P. 464–470.
13. Цитокины: Общебиологические и кардиальные эффекты / О. Н. Ковалева, Т. Н. Амбросова, Т. В. Ащеулова, С. В. Демьянец. – Харьков, 2006. – 226 с.
14. 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» / Г. М. Нуртдинова. – Уфа, 2004. – 23 с.
15. Залкаева С. М. Иммунологические изменения и их значение при острой и хронической почечной недостаточности : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / С. М. Залкаева. – Уфа, 2005. – 21 с.
16. The severe cardiorenal syndrome: Guyton revisited / G. Lennart Bongartz, Maarten Jan Cramer, Pieter A. Doevendans [et al.] // Eur. Heart J. – 2005. – № 26. – P. 11–17.
17. Рагимова Р. Р. Изучение некоторых цитокинов и иммунных параметров при хронической почечной недостаточности / Р. Р. Рагимова, Г. И. Азизова // Цитокины и воспаление. – 2009. – № 4. – С. 23–26.
18. Красовская Е. А. Канальцевые дисфункции при диабетической нефропатии // Эксперим. i клин. медицина. – 2005. – № 1. – С. 64–68.
19. Comparative prognostic value of glomerular filtration rate estimating formulas in chronic heart failure / G. Borelli, F. Bellini, I. Morelli [et al.] // Eur. Heart Failure. – 2010. – Vol. 9 (S1). – [866].
20. Damman K. Pathophysiological mechanisms contributing to renal dysfunction in chronic heart failure / K. Damman, Paul R. Kalra, H. Hans // J. Renal Care. – 2010. – № 36. – P. 18–26.
21. Роль цистатина С в оценке взаимосвязи функционального состояния почек и воспаления у больных артериальной гипертонией и диабетом 2 типа / С. В. Виллевалде, Н. И. Гудгалис, Х. В. Исикова В. В. [и др.] // Клин. фармакология и терапия. – 2009. – № 1. – С. 21–25.
22. Гудгалис Н. И. Состояние функции почек у больных с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа и ее взаимосвязь с показателями неспецифического воспаления : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / Н. И. Гудгалис. – М., 2009. – 20 с.

23. Reinhard M. Biological variation of cystatin C and creatinine / M. Reinhard, E. J. Erlandsen, E. Randers // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2009. – № 69 (8). – P. 831–836.
24. Grubb A. Non-invasive estimation of glomerular filtration rate (GFR). The Lund model: Simultaneous use of cystatin C- and creatinine-based GFR-prediction equations, clinical data and an internal quality check / A. Grubb // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2010. – № 70 (2). – P. 65–70.
25. 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. Клинический вестник. – 2010. – № 2. – С. 38–41.
26. Вельков В. В. Современная лабораторная диагностика ренальных патологий: от ранних стадий до острой почечной недостаточности / В. В. Вельков, О. И. Резникова // Вестник Лаборатории ДНК-диагностики. – 2011. – № 1 (10). – С. 6–11.
27. Discrepancies between creatinine-based and cystatin C-based equations in estimating prevalence of stage 3 chronic kidney disease in an elderly population / P. Delanaye, E. Cavalier, A. Saint-Remy [et al.] // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2008. – № 2. – P. 1–6.
28. Trimetazidine, a metabolic modulator, preserves renal function in heart failure patients with coronary artery disease: a pilot study (abstracts) / P. Di Napoli, A. A. Taccardi, A. Barsotti [et al.] // Eur. J. Heart Failure. – 2009. – Vol. 9 (S1). – [140].
29. Механизмы формирования нефропатии при гипертонической болезни: клиническая и патофизиологическая значимость дисфункции сосудистого эндотелия / О. В. Коркушко, Р. Л. Кулинич, В. А. Визир [и др.] // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 4. – С. 32–34.
30. Иванов И. Г. Роль дисфункции эндотелия в развитии поражения почек у больных с хронической сердечной недостаточностью : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.04 «Внутренние болезни» / И. Г. Иванов. – СПб., 2010. – 17 с.
31. Зеленцова В. Л. Нефропатии перинатального периода, особенности течения, исходы : автореф. дис. ... докт. мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия» / В. Л. Зеленцова. – Екатеринбург, 2003. – 47 с.
32. Клиническое значение определения белков в моче для ранней диагностики рефлюкс-нефропатий у детей / Б. М. Махачев, А. А. Корсунский, И. М. Османов [и др.] // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 21–27.
33. Паунова С. С. Патогенетические основы нефросклероза (Обзор литературы) / С. С. Паунова // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 130–135.
34. Біла Н. В. Роль трансформуючого фактора росту- β_1 і тканинного інгібітора металопротеїназ-1 у формуванні структурних змін міокарда при артеріальній гіпертензії / Н. В. Біла // Лабораторна діагностика. – 2005. – № 3 (33). – С. 6–9.
35. Кожанова Т. А. Особенности цитокинового профиля у больных артериальной гипертензией с проявлениями ремоделирования сердца / Т. А. Кожанова, А. В. Ушаков, А. А. Гагарина // Тер. мед.-биол. вестник. – 2010. – Т. 13, № 1 (49). – С. 102–105.
36. Ибрагим Муса Маник. Роль трансформирующего фактора роста- β_1 , оксида азота и металлопротеиназы в формировании гипертензивного сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.11 «Кардиология» / Ибрагим Муса Маник. – Харьков, 2010. – 20 с.
37. 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» / К. О. Курумова. – М., 2010. – 25 с.
38. Князева Л. А. Уровень трансформирующего фактора роста в сыворотке крови больных ИБС на фоне СД 2 типа / Л. А. Князева // Матер. Рос. научн. форума «Кардиология». – М., 2005. – С. 82–83.
39. Хлопонин Д. П. Анализ возможных механизмов фармакологической реверсии кардиального ремоделирования при хронической сердечной недостаточности : автореф. дис. ... докт. мед. наук : спец. 14.00.25 «Фармакология» / Д. П. Хлопонин. – Ростов-на-Дону, 2009. – 35 с.
40. Алексеенко Р. В. Роль прозапальных цитокинов у прогрессуванні діабетичної нефропатії : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / Р. В. Алексеенко. – Харків, 2007. – 20 с.

Ю.О. Михайлова

РІВНІ ЦИСТАТИНУ С, β_2 -МІКРОГЛОБУЛІНУ, ТФР- β , ФНП- α ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

У пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) і поєднанням ХСН з хронічною хворобою нирок (ХХН) проаналізовано ступінь і характер порушень клубочкової, електролітовидільної, каналцевої функцій нирок, їх зв'язок з активністю імунзапалення і формуванням інтерстиціального фіброзу. У пацієнтів з ХСН відбувається виражене підвищення рівнів цистатину С, β_2 -мікроглобуліну, ФНП- α , трансформуючого фактора росту- β (ТФР- β), креатиніну, зниження кліренсу креатиніну. Рівні даних показників достовірно збільшуються в групі хворих з супутньою ХХН. Субклінічні порушення функції нирок при ХСН і поєднанні ХСН з ХХН пере-

бігають з більш раннім порушенням канальцевих функцій у порівнянні з клубочковими. Провідні позиції в дисфункції нирок і прогресуванні нефропатії займає посилення колагеноутворення і фіброзу інтерстицію, які стимулюються імунозапаленням, ростовими факторами, у тому числі ФНП- α , ТФР- β .

Ключові слова: кардіоренальний синдром, маркери тяжкості ХХН, цитокіни.

I.A. Mykhailova

LEVELS OF CYSTATIN C, β_2 -MICROGLOBULIN, TGF- β , TNF- α IN CHRONIC HEART FAILURE AND CHRONIC HEART FAILURE ACCOMPANIED BY CHRONIC KIDNEY DISEASE

The severity and origin of the violations of glomerular, tubular kidney function, changes of electrolyte balance and their connection with the activity and the formation of immune inflammation and interstitial fibrosis in patients with chronic heart failure (CHF) and CHF accompanied by chronic kidney disease (CKD). In patients with CHF is expressed increased levels of cystatin C, β_2 -microglobulin, tumor necrosis factor- α , transforming growth factor- β , creatinine, creatinine clearance decrease. The levels of these markers significantly increased in patients with concomitant CKD. Subclinical renal dysfunction in heart failure and heart failure associated with CKD present with an earlier violation of tubular function as compared with the glomerular. Leading positions in renal dysfunction and the progression of kidney disease are interstitial fibrosis and formation of collagen which stimulated by immune inflammation, growth factors, including TNF- α , TGF- β .

Key words: cardiorenal syndrome, markers of severity of CKD, cytokines.

Поступила 22.12.11