



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.2.005>

УДК 616.12-008.46-036.12:616-61-07]:616.127-005.8-06



Мацкевич С.А.¹✉, Бельская М.И.², Пархомец М.И.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

³ Смолевичская центральная районная больница, Смолевичи, Беларусь

Хроническая сердечная недостаточность и кардиоренальные взаимоотношения: клинико-лабораторные проявления

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Мацкевич С.А. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание статьи; Бельская М.И. – обзор литературы; Пархомец М.И. – редактирование статьи.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам клинко-диагностической лаборатории Республиканского научно-практического центра «Кардиология» за проведение лабораторных исследований.

Подана: 20.02.2023

Принята: 02.05.2023

Контакты: s-matskevitch@mail.ru

Резюме

Введение. В последние десятилетия наблюдается явная тенденция к увеличению количества пациентов с коморбидными заболеваниями. Считается, что почки являются одним из органов-мишеней при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Но выполненные ранее исследования проводились в основном с участием пациентов с различной коморбидной патологией, и крайне мало работ по изучению дисфункции почек у пациентов с кардиальной патологией при отсутствии почечной патологии.

Цель. Изучить кардиоренальные взаимоотношения у пациентов с ХСН и оценить значение маркеров дисфункции почек.

Материалы и методы. Обследовано 168 пациентов с наличием клинических признаков ХСН. Проведены лабораторные и клинические исследования.

Результаты. Большинство пациентов с ХСН имеют признаки дисфункции почек. В проведенном исследовании определено значение уровней цистатина С, микроальбуминурии и альфа-1-микроглобулина в моче как маркеров ранней почечной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Выводы. Тесты определения цистатина С в крови и моче, альфа-1-микроглобулина мочи и выявление микроальбуминурии могут рассматриваться как биомаркеры ранней стадии формирования дисфункции почек у пациентов с ХСН.

Ключевые слова: дисфункция почек, хроническая сердечная недостаточность, скорость клубочковой фильтрации, цистатин С, альбуминурия, маркеры

Sviatlana A. Matskevich¹✉, Marharyta I. Belskaya², Maryia I. Parkhomets³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

³ Smolevichi Central Regional Hospital, Smolevichi, Belarus

Chronic Heart Failure and Cardiorenal Relationships: Clinical and Laboratory Manifestations

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Sviatlana A. Matskevich – research concept and design, statistical data processing, article writing; Marharyta I. Belskaya – literature review; Maryia I. Parkhomets – article editing.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the staff of the clinical diagnostic laboratory of the Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" for conducting laboratory studies.

Submitted: 20.02.2023

Accepted: 02.05.2023

Contacts: s-matskevitch@mail.ru

Abstract

Introduction. In recent decades, there has been a clear trend towards an increasing number of patients with comorbid conditions. It is believed that the kidneys are one of the target organs in chronic heart failure (CHF). However, previous studies were mainly conducted involving patients with various comorbidities, while studies investigating kidney dysfunction in patients with cardiac pathology in the absence of renal pathology are very sparse.

Purpose. To study cardiorenal relationships in patients with CHF and to establish the significance of determining markers of kidney dysfunction for predicting the formation of cardiorenal pathology.

Materials and methods. 168 patients with clinical signs of CHF were examined. Laboratory and clinical tests were conducted.

Results. Most patients with CHF have signs of kidney dysfunction. The study determined the significance of urinary levels of cystatin C, microalbuminuria and alpha-1-microglobulin as markers of early renal dysfunction in patients with chronic heart failure.

Conclusions. Tests for the determination of cystatin C in blood and urine, urine alpha-1-microglobulin and the detection of microalbuminuria can be considered as biomarkers of the early stage of kidney dysfunction in patients with CHF.

Keywords: kidney dysfunction, chronic heart failure, glomerular filtration rate, cystatin C, albuminuria, markers

■ ВВЕДЕНИЕ

Важной и одновременностораживающей является отмеченная в последнее десятилетие явная тенденция к увеличению количества пациентов с коморбидными заболеваниями. Частым проявлением коморбидности является патология почек, приводящая в итоге к развитию хронической болезни почек (ХБП). Одним из наиболее часто встречающихся состояний, коморбидных с кардиальной патологией,



и в частности с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), является дисфункция почек (ДП). Первичность заболеваний сердечно-сосудистой системы или почек носит весьма условный характер (кардиоренальный или ренокардиальный синдром), поскольку поражение одного органа неизменно приводит к ухудшению функции и, соответственно, к развитию патологии другого органа.

Значение ДП как прогностического фактора при ХСН длительное время недооценивалось или игнорировалось. Даже самые крупные исследования (CONSENSUS, SOLVD) не рассматривали влияние ДП на выживаемость пациентов с ХСН. Однако в некоторых более поздних ретроспективных исследованиях установлена связь между течением ХСН и ДП, что сопровождалось ухудшением прогноза выживаемости пациентов [1–3].

Считается также, что почки являются одним из весьма важных органов-мишеней при ХСН. По мере прогрессирования ХСН у значительного количества пациентов развивается ДП, при этом ДП может достигать даже степени тяжелой хронической почечной недостаточности. Согласно результатам объединенного метаанализа (включено 8 клинических исследований с количеством пациентов $n=18\,634$) сделаны выводы о том, что частота ухудшения функции почек при ХСН может составлять 25%, приводить к увеличению вероятности смерти на 67% и повторной госпитализации на 30% [4, 5]. Считается, кроме того, что у пациентов с ХСН наличие ДП может быть предиктором неблагоприятного клинического исхода [6]. Этиологическим фактором развития ДП при ХСН является основное заболевание, однако значительную роль в патогенезе и прогрессировании ХСН впоследствии играют почки. Причем значимость ДП как предиктора неблагоприятного прогноза так же велика, как и значимость других факторов, включая значение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и функциональный класс ХСН (ФК ХСН по NYHA). Согласно данным литературы, существует прямая корреляционная зависимость между тяжестью ХСН и нарушением функции почек [6]. Однако степень ДП не указывается в диагнозе и не проводится ее коррекция.

Известно также, что повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) приводят к ухудшению прогноза при ХСН [7, 8]. Однако оценка этих показателей проводилась в основном при ХСН с различной сопутствующей внесердечной патологией, способной оказывать отрицательное влияние на функцию почек, или с уже имеющейся почечной и/или эндокринной патологией [9–11].

По мнению некоторых исследователей [8, 12], состояние почек должно рассматриваться как возможный «медиатор прогрессирования ХСН» и тактику предотвращения прогрессирования ХСН следует направлять на поддержание оптимальной функции почек. К тому же исследование HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) показало, что даже незначительное нарушение функции почек независимо от других факторов риска и лечения связано с увеличением кардиоваскулярных событий на 40% [8]. Возможно, тесная взаимосвязь ДП с тяжестью клинического состояния пациентов с ХСН частично может объяснить роль ДП как фактора прогрессирования ХСН, что подтверждает важность комплексного обследования почек у пациентов с ХСН. Тем более что, несмотря на достигнутые успехи в лечении пациентов с этими коморбидными заболеваниями, проблема снижения смертности среди них по-прежнему остается достаточно серьезной.

Пациенты, страдающие ХСН, имеют обычно плохой прогноз, и поэтому особая роль отводится поиску ранних биомаркеров, которые позволили бы количественно оценивать тяжесть и скорость прогрессирования ХСН и могли бы быть весьма актуальными для назначения адекватной терапии и мониторинга ее эффективности. В идеале такие маркеры должны прогнозировать развитие ХСН, а также оценивать тяжесть почечной патологии.

Поэтому нам представлялось целесообразным оценить состояние кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с ХСН при отсутствии у них первичной почечной и/или эндокринной патологии, а также установить диагностическую и прогностическую значимость использованных в качестве биомаркеров дисфункции почек лабораторных тестов в формировании кардиоренальной патологии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить кардиоренальные взаимоотношения у пациентов с ХСН и установить значимость определения маркеров дисфункции почек для прогнозирования формирования кардиоренальной патологии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 168 пациентов с наличием клинических признаков ХСН II, III функционального класса (ФК по NYHA) ишемического генеза (давность перенесенного крупноочагового (с зубцом Q) инфаркта миокарда составила в среднем $4,02 \pm 3,22$ года) с ФВ ЛЖ $50,7 \pm 6,88\%$, из них 88 пациентов (52,4%) с ХСН ФК II (ФВ ЛЖ $52,4 \pm 5,04\%$) и 80 пациентов (47,6%) с ХСН ФК III (ФВ ЛЖ $46,6 \pm 6,26\%$). Средний возраст пациентов составил $60,5 \pm 6,86$ года. Диагностику ХСН и оценку степени ее тяжести (ФК по NYHA) осуществляли согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2021 г.). Все исследования проводились с информированного согласия пациентов.

Критерии исключения из исследования: первичная патология почек и мочевыводящих путей, нестабильная стенокардия, перенесенные в ближайшие 6 месяцев острое нарушение мозгового кровообращения и/или инфаркт миокарда, гемодинамически значимые пороки сердца, тяжелые нарушения функции печени, артериальная гипертензия выше II ст., сложные нарушения ритма, постоянная форма фибрилляции предсердий, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания.

У всех обследованных пациентов отсутствовали патологические изменения в результатах исследования мочи и при ультразвуковом исследовании почек. Медикаментозное лечение включало применение бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина, диуретиков, дезагрегантов, статинов.

Всем пациентам проводились общеклинические исследования. Ультразвуковое исследование сердца проведено на аппарате Vivid-7 по стандартной методике. Биохимические исследования проведены на анализаторе Olympus: уровень цистатина С определяли с использованием лабораторных наборов реагентов фирмы Randox (норма $0,57-1,05$ мг/л), концентрацию креатинина в сыворотке крови – с использованием наборов Beckman (нормальные значения $44,0-110,0$ мкмоль/л), уровень NT-proBNP в сыворотке крови определяли на автоматическом иммуноферментном



анализаторе mini Vivad (норма до 125 нг/л). Скорость клубочковой фильтрации (в мл/мин/1,73 м²) определяли как по уровню креатинина с расчетом по формуле Cockcroft – Gault, так и по уровню цистатина С – по формуле: СКФ = $-4,32 + 80,35 / \text{цистатин С}$. Для определения микроальбуминурии (МАУ в утренней порции мочи свыше 30 мг/л) использовался анализатор Olympus. Определение уровня альфа-1-микроглобулина (А1М) в моче проведено методом прямого твердофазного иммуноферментного анализа с использованием пары моноклональных антител ИФА-А1М (нормальные значения соответствовали величине до 10 мг/л). Вазомоторную функцию эндотелия определяли ультразвуком высокого разрешения по методу D.S. Celermajer, скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) – с помощью компьютерного комплекса «Импекард-М» (нормальные значения до 10,2 м/с).

Статистический анализ проведен с применением общепринятых методов математической статистики с помощью статистического пакета программ STATSOFT STATISTICA 9.0 for Windows (USA), MS Excel XP. Результаты представлены в виде среднего арифметического (М) и среднего стандартного отклонения (SD). Для сравнения количественных показателей двух независимых групп при нормальном распределении признака применяли критерий Стьюдента (t). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровни ферментов крови, мочевины, глюкозы крови были в пределах нормальных значений у всех обследованных пациентов. Уровень NT-proBNP у пациентов составил в среднем $268,14 \pm 82,86$ нг/л. Средние значения концентрации креатинина ($99,88 \pm 11,36$ мкмоль/л) и цистатина С ($0,95 \pm 0,09$ мг/л) в группе обследованных пациентов не превышали нормальных показателей. Однако средние значения СКФ по уровню креатинина крови и по уровню цистатина С оказались ниже нормальных показателей и составили соответственно $83,12 \pm 11,84$ и $84,21 \pm 11,75$ мл/мин/1,73 м², что свидетельствует о наличии у пациентов с ХСН нарушения клубочковой фильтрации почек.

Учитывая тот факт, что определение цистатина С в сыворотке крови, по сравнению с оценкой уровня креатинина, рассматривается как более надежный тест выявления нарушений клубочковой фильтрации и рекомендовано в лабораторной диагностике для раннего выявления ДП, а также то, что по этому показателю рассчитывают СКФ без учета антропометрических и гендерных данных, расчет СКФ в исследовании мы проводили по уровню цистатина С.

Так, легкое и умеренное снижение СКФ, определяемое по уровню цистатина С, отмечалось у 65,5% пациентов. Следовательно, большинство пациентов с ХСН ишемического генеза имели хроническую дисфункцию почек при отсутствии первичной почечной патологии. Умеренное снижение СКФ (по уровню цистатина С) имели 9,5% пациентов – очевидно, эти пациенты имели поражения органов-мишеней при отсутствии клинических проявлений. Отмечались также повышенные уровни А1М (17,2% пациентов) и МАУ (16,7% пациентов).

Также у 94,6% пациентов выявлено нарушение вазомоторной функции эндотелия, что проявлялось недостаточной вазодилатацией в ответ на реактивную гиперемия, а также ее отсутствием (27,9% пациентов), наличием вазоконстрикторной реакции (7,9% пациентов) или турбулентностью потока (11,3% случаев). Коэффициент

чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига был ниже нормы ($p < 0,05$). Дисфункция эндотелия (нарушение эндотелийзависимой вазодилатации) в значительной степени связана с повышением жесткости артерий. Выявлено, что абсолютное значение СРПВ в среднем по группе составило $10,33 \pm 2,58$ м/с, что несколько превышает нормальный уровень этого показателя. Повышенный уровень СРПВ регистрировался у 40,5% пациентов, что может свидетельствовать о сниженной эластичности (повышенной жесткости) артериальных сосудов: это согласуется с данными литературы о том, что и риск сердечно-сосудистых заболеваний, и артериальная жесткость увеличиваются даже при незначительном снижении функции почек [13].

На основании результатов выполненного корреляционного анализа выявлена взаимосвязь уровня цистатина С с уровнем NT-proBNP ($r = 0,51$, $p < 0,01$), с содержанием А1М в моче ($r = 0,51$, $p < 0,01$), а также с ФВ ЛЖ ($r = -0,56$, $p < 0,01$).

В группе пациентов с ХСН ФК III проявления ДП были более выраженными. Так, снижение СКФ, определяемое по уровню цистатина С, отмечалось в 72,5% случаев. Повышенный уровень А1М в моче выявлен у 20% пациентов, МАУ выявлена в 21,2% случаев. У 97,5% пациентов этой группы определено нарушение вазомоторной функции эндотелия, а у 52,5% пациентов установлен повышенный уровень СРПВ. Считается, что повышение артериальной жесткости может приводить в дальнейшем к увеличению сердечно-сосудистого риска, связанного с развитием ДП при ХСН. При ХСН ФК III выявлена корреляционная зависимость между уровнем цистатина С со СРПВ ($r = 0,45$, $p < 0,01$) и с ФВ ЛЖ ($r = -0,85$, $p < 0,001$). Выявлена также зависимость между содержанием А1М в моче и коэффициентом чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига ($r = 0,43$, $p < 0,05$), концентрацией А1М в моче и скоростным показателем дисфункции эндотелия ($r = 0,45$, $p < 0,01$), что подтверждает зависимость между показателями дисфункции эндотелия, тяжестью ХСН и выраженностью протеинурии, измеренной по содержанию А1М в моче. В этой же группе выявлена также тесная корреляционная зависимость между уровнем цистатина С и уровнем NT-proBNP ($r = 0,57$, $p < 0,01$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам проведенного исследования у большинства пациентов с ХСН ишемической этиологии имеются признаки дисфункции почек при отсутствии клинических проявлений. Следовательно, дисфункцию почек можно рассматривать как возможный маркер прогрессирования ХСН. Очевидно, что определение уровней цистатина С, микроальбуминурии и А1М в моче позволит выявить начало почечной дисфункции у пациентов с ХСН и, соответственно, эти показатели могут рассматриваться как маркеры ранней дисфункции почек у пациентов с ХСН.

Выявленная взаимосвязь между уровнем цистатина С и уровнем NT-proBNP подтверждает результаты проведенного ранее исследования Alehagen U. с соавт. [14], в котором сделан вывод о том, что сочетанное измерение цистатина С и NT-proBNP может составить весьма информативную комбинацию биомаркеров для прогнозирования «кардиоваскулярной» смертности у пациентов с сердечной недостаточностью.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Krumholz H.M., Chen Y.T., Vaccarino V. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients ≥ 65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol.* 2000;85(9):1110–1113.
2. Smith G.L., Lichtman J.H., Bracken M.B. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(10):1987–1996.
3. Forman D.E., Butler J., Wang Y. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2004;43:61–67.
4. Batyushkin M.M., Vrublevskaya N.S. Clinical manifestations of kidney damage in chronic heart failure. *Nephrology.* 2010;14(4):27–30. (in Russian)
5. Damman K., Navis G., Voors A.A. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and metaanalysis. *J Card Fail.* 2007;13(8):599–608.
6. Tereshchenko S.N. *Some unresolved issues of chronic heart failure.* Moscow, 2007. (in Russian)
7. Hillege H.L., Girbes A.R., de Kam P.J. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000;102(2):203–210.
8. Dries D.L., Exner D.V., Domanski M.J. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic. *J. Am. Coll Cardiol.* 2000;35(3):681–689.
9. Bruch C., Rothenburger M., Gotzmann M. Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure – impact on intracardiac conduction, diastolic function and prognosis. *Int J Cardiol.* 2007;118(3):375–380.
10. De Silva R., Nikitin N.P., Witte K.K. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J.* 2006;27(5):569–581.
11. McClellan W.M., Langston R.D., Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(7):1912–1919.
12. Burnett J.C., Costello-Boerrigter L.C., Boerrigter G. *Alterations in the Kidney in Heart Failure: The Cardiorenal Axis in the Regulation of Sodium Homeostasis.* Heart Failure. Saunders. Philadelphia, Pennsylvania. 2004:279–289.
13. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Villevalde S.V. Arterial stiffness and chronic kidney disease: causes and consequences. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(1):83–91. (in Russian)
14. Alehagen U., Dahlström U., Lindahl T.L. Cystatin C and NT-proBNP, a powerful combination of biomarkers for predicting cardiovascular mortality in elderly patients with heart failure: results from a 10-year study in primary care. *Eur. J. Heart Fail.* 2009;11(4):354–360.