

Д. А. Лашкул

Запорізький державний медичний університет

БИОМАРКЕРИ НИРКОВОЇ ФУНКЦІЇ ТА КАРДІАЛЬНОГО ФІБРОЗУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ ЩО АСОЦІЙОВАНА З МІТРАЛЬНОЮ РЕГУРГІТАЦІЄЮ

Мітральна регургітація чутливий предиктор ранніх змін геометрії лівого шлуночка і має несприятливий прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН). З метою виявлення особливостей і взаємозв'язків між ступенем важкості мітральної регургітації, біомаркерами кардіального фіброзу і ниркової функції у 318 хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу за допомогою імуноферментного аналізу, ехокардіографії вивчено зазначені параметри. Встановлено, що збільшення ступеня важкості мітральної регургітації при хронічній серцевій недостатності супроводжується зниженням функціонального стану нирок, підвищенням рівня NTproBNP, альдостерону, NGAL, галектину-3, цистатину С, ST2. За результатами покрокового багатofакторного регресійного аналізу незалежними предикторами для мітральної регургітації у хворих на ХСН ішемічного генезу є швидкість клубочкової фільтрації, рівні альдостерону, цистатину С та ST2 ($R^2=0,33$; $p=0,0002$). Це свідчить про те, що патологічне ремоделювання лівого шлуночка з формуванням мітральної регургітації у хворих на ХСН ішемічного генезу асоціюється зі зниженням функціонального стану нирок, порушенням обміну позаклітинного матриксу з підвищенням рівня біомаркерів пошкодження нирок.

Ключові слова: серцева недостатність, мітральна регургітація, фіброз, нирки.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є однією з основних причин смертності кардіологічних хворих багатьох країн світу. Важливою залишається проблема ідентифікації факторів ризику смерті у хворих на ХСН. Мітральна регургітація чутливий предиктор ранніх змін геометрії лівого шлуночка і має несприятливий прогноз у хворих на ХСН [1]. Ремоделювання серця є важливим чинником, що визначає клінічний результат ХСН, оскільки пов'язане з прогресуванням захворювання і несприятливим прогнозом. Незалежно від етіології, процес ремоделювання є загальним механізмом прогресування ХСН. Ремоделювання відбувається в екстрацелюлярному матриксі (ЕЦМ), який є структурним компонентом міокарда, постійно синтезується і піддається деградації [2].

Частота ХСН і хронічної хвороби нирок (ХХН) неухильно зростає зі старінням населення. Серцева дисфункція може призвести до ниркової дисфункції, і навпаки [3]. В останні роки спостерігається значний інтерес до клітинної та тканинної реакції у відповідь на пошкодження, які призводять до розвитку фіброзу. Є велика кількість потенційних ранніх медіаторів клітинного пошкодження у відповідь на ішемію, нейрогормональну активацію, біомеханічний стрес і сигналізацію аномальних клітин [4]. Багато досліджень показують, що інтерстиціальні клітини в обох органах мають спільні системи зв'язку, які призводять до позитивної регуляції

і проліферації фібробластів і міофібробластів, що виробляють і виділяють проколаген I типу який бере участь у формування зрілого колагену і є основною одиницею фіброзу [5]. В той же час, недостатньо вивчені питання щодо взаємозв'язків між хронічною ішемічною мітральною регургітацією, біомаркерами кардіального фіброзу та ниркової дисфункції у хворих на хронічну серцеву недостатність.

Мета дослідження. Встановити особливості і взаємозв'язки між біомаркерами кардіального фіброзу, ниркової функції при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу в залежності від ступеня важкості мітральної регургітації.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведене на базі відділення аритмій та серцевої недостатності Комунальної установи «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради. Дослідження було виконано відповідно до стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) і принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження був схвалений Етичним комітетом Запорізького державного медичного університету. До включення в дослідження у всіх учасників було отримано письмову інформовану згоду. Обстежено 336 хворих (280 чоловіків та 56 жінок) з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу, середній вік 59

[53–67] років. ХСН діагностували і оцінювали згідно Рекомендацій з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) Асоціації кардіологів України та Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності [6]. Пацієнти були розподілені на групи в залежності від ступеня важкості МР: першу групу склали 194 (57,8%) хворих на ХСН з м'якою МР, другу групу склали 108 (32,1%) хворих на ХСН з помірною МР і третю групу склали 34 (10,1%) хворих з тяжкою МР. Хронічну серцеву недостатність 2 функціонального класу (ФК) діагностовано у 115 (34,2%) хворих, 3 ФК – у 202 (60,1%), 4 ФК – у 19 (5,7%) пацієнтів. Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

Допплер-ехокардіографічне дослідження проводили на апараті «VIVID 3 Expert», («General Electric», США) за стандартною методикою з визначенням показників систолічної, діастолічної функції ЛШ. Напівкількісна оцінка потоку регургітації з використанням таких показників, як максимальна тривалість струменя, площа та відношення викиду до площі лівого передсердя, рекомендована для оцінки тяжкості МР [7]. Геометрія та площа потоку регургітації оцінюються з багатьох позицій, і тяжкість МР градується за рівнем зростання (1–2+ – м'яка, 3+ – помірна, 4+ – тяжка МР). Кількісна класифікація регургітації базується на визначенні об'єму регургітації (різниця між мітральним та аортальним ударними об'ємами) та ефективної площі отвору регургітації (відношення об'єму регургітації до інтегрального часу швидкості регургітації).

Зразки крові для подальшого визначення рівнів N-кінцевого фрагменту натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), цистатину С (ЦисС), стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2 (ST2), галектину-3, матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9), нейтрофільний желатиназо-асоційований ліпокалін (NGAL) відбирали безпосередньо після верифікації діагнозу, центрифугували, а потім заморожували та зберігали при -70°C , поки не були виконані аналізи. Вміст зазначеного маркера вимірювали за допомогою техніки ELISA (імуноферментний аналіз) з використанням наборів фірми «Biomedica Slovakia s.r.o.» (Братислава, Словаччина), BioVendor» (Брно, Чеська Республіка), «R&D Systems» (Міннеаполіс, США), «Bender MedSystems» (Відень, Австрія), «Uscn Life Science Inc.» (Ухань, Китайська Народна Республіка) в Навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету (начальник – професор А. В. Абрамов). Калібрування було виконано відповідно до заводських рекомендацій і нормалізовано за стандартною кривою.

Статистична обробка проводилася за допомогою пакету статистичних програм «Statistica 6.0» (пакет StatSoft Inc, США, № ліцензії

AXXR712D833214FAN5). Всі дані представлені в вигляді середнього значення (M), стандартного відхилення ($\pm\text{SD}$), медіани (Me), міжквартильного інтервалу (МКІ). Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Для порівняння статистичних характеристик у різних групах використовували множинне порівняння за однофакторним дисперсійним аналізом Крускала-Уолліса (Kruskal-Wallis ANOVA), з попарним співставленням за критерієм Манна-Уїтні (Mann-Whitney U Test). Для аналізу таблиць спряженості 2×2 при порівнянні категоризованих змінних застосовували двосторонній точний критерій Фішера або Chi^2 тест. Для аналізу спрямованості і сили зв'язку між певними показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів Спірмена. Для виявлення зв'язку між досліджуваними показниками проводили багатофакторний регресійний аналіз та розраховували стандартизовані регресійні коефіцієнти (бета) та звичайні регресійні коефіцієнти (B), які дозволяють порівняти відносний внесок кожної незалежної змінної в передбачення залежної змінної. Відмінності вважали достовірними при значеннях $p < 0,05$.

Результати дослідження

Загальна характеристика хворих представлена у таблиці 1. Хворі на ХСН ішемічного генезу з тяжкою МР були старші за віком, в анамнезі частіше відмічається артеріальна гіпертензія та наявність фібриляції передсердь. Обтяження МР асоціюється зі збільшенням функціонального класу ХСН та зниженням швидкості клубочкової фільтрації.

При аналізі даних імуноферментного аналізу (рис. 1–3) встановлено що у хворих на ХСН ішемічного генезу з тяжкою МР в порівнянні з групами з м'якою та помірною МР вище рівень NTproBNP (на 47,7% і 7%), альдостерону (на 33% і 13%), цистатину С (на 19% і 9%), ST2 (на 14% і 13%), галектину-3 на (17% і 23%), NGAL (на 23% і 17%).

Кореляційний аналіз в групі хворих на ХСН ішемічного генезу з тяжкою МР засвідчив наявність взаємозв'язків між цистатином С та ШКФ ($r = -0,52$; $p = 0,02$), NTproBNP ($r = 0,61$; $p = 0,02$), NGAL ($r = 0,67$; $p = 0,02$), ТЛАсист. ($r = 0,66$; $p = 0,01$), галектином-3 та цистатином С ($r = 0,65$; $p = 0,03$), NTproBNP ($r = 0,68$; $p = 0,03$), ST2 ($r = 0,53$; $p = 0,03$), ММП-9 ($r = 0,65$; $p = 0,04$), альдостероном та креатиніном ($r = 0,49$; $p = 0,04$).

За результатами покрокового багатофакторного регресійного аналізу в започаткованій моделі (табл. 2), де $R = 0,57$, $R^2 = 0,33$ ($p = 0,0002$), незалежними предикторами для залежної змінної МР у хворих на ХСН ішемічного генезу є ШКФ, рівні альдостерону, цистатину С та ST2.

Загальна характеристика хворих на ХСН ішемічного генезу

Показник, одиниці виміру	Ступінь мітральної регургітації		
	М'яка (n=194)	Помірна (n=108)	Тяжка (n=34)
Демографічні та анамнестичні дані			
Вік, роки	57 [51–66]	60 [54–66]	62 [54–72]*
Чоловіки, n (%)	163 (84,0)	90 (83,3)	27 (79,4)
АГ, n (%)	176 (90,7)	89 (82,4)*	25 (73,5)*
ІМ в анамнезі, n (%)	139 (71,6)	79 (73,1)	23 (67,6)
ФП, n (%)	22 (11,3)	33 (30,6)*	15 (44,1)*
Клініко-лабораторні дані			
ФК ХСН	2,56±0,61	2,83±0,61*	2,91±0,51*
ІМТ, кг/м ²	30 [27–33]	30 [26–35]	27 [24–31]**
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	81 [71–94]	74 [65–81]*	72 [67–82]*
Креатинін, ммоль/л	89 [79–100]	95 [90–106]*	95 [89–106]*
NT-proBNP, нг/мл	382,1±529,4	679,8±520,2*	730,5±693,6*
Альдостерон, нг/мл	110,5±98,9	144,1±91,5	165,3±82,6*
Цистатин С, нг/мл	679,4±270,5	759,8±345,4*	836,9±304,7*
ММП-9, нг/мл	9,1±1,9	9,5±2,1	9,9±1,9
ST2, нг/мл	1290 [1160–1537]	1296 [1077–1709]	1494 [1146–2133] #
Галектин-3, нг/мл	10 [9–14]	13 [9–13]	12 [9–16]
NGAL, нг/мл	27,3 [23,4–47,1]	29,8 [21,3–48,4]	35,8 [22,5–45,6]
Структурно-функціональні показники серця			
ЮЛП, см ³ /м ²	10 [9–12]	16 [13–22]*	18 [16–23]*
ІММЛШ, г/м ²	133 [119–159]	165 [142–198]*	189 [154–222]**
КДО, мл	114 [96–134]	149 [123–188]*	169 [126–228]*
ФВ, %	57 [50–64]	40 [32–48]*	38 [32–41]*
E/E _{ann}	7,4 [5,8–9,4]	10,1 [7,7–11,6]*	10,3 [7,3–11,4]*
ТЛА _{сист.} , мм рт.ст.	24 [21–29]	33 [25–46]*	47 [34–56]**

Примітка: * – вірогідність розбіжностей щодо групи осіб із м'якою МР ($p < 0,05$);

– вірогідність розбіжностей щодо групи хворих із помірною МР ($p < 0,05$)

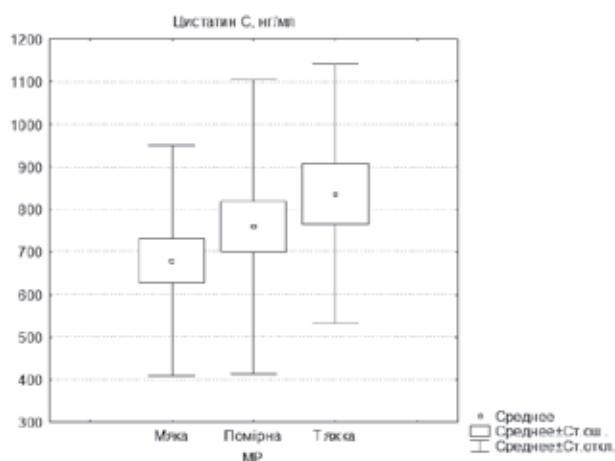


Рис. 1. Рівень цистатину С у хворих на ХСН в залежності від тяжкості МР

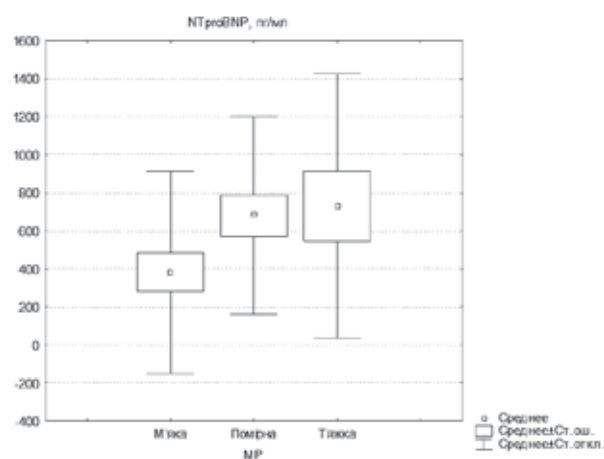


Рис. 2. Рівень альдостерону у хворих на ХСН в залежності від тяжкості МР

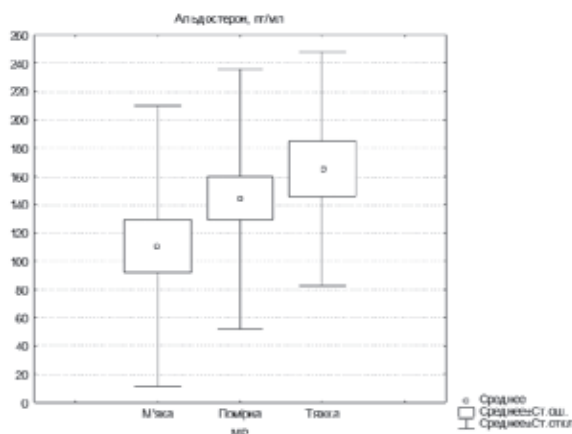


Рис. 3. Рівень NTproBNP у хворих на ХСН в залежності від тяжкості МР

Таблиця 2

Результати багатofакторного покрокового регресійного аналізу для залежної змінної – МР

Незалежний чинник	β	B	t	p
		5,56	4,29	0,0001
ШКФ	-0,47	-0,04	-2,85	0,008
Альдостерон	0,30	0,003	1,90	0,06
Цистатин С	0,32	0,006	1,89	0,05
ST2	0,24	0,005	1,56	0,04

Обговорення

Серцево-судинний і нирковий континуум знаходяться в тісному взаємозв'язку. Нефроангіосклероз і розвиток ХХН нерідко спостерігається у хворих ССЗ. У свою чергу, ССЗ є основною причиною смертності у пацієнтів з термінальною ХХН, а серцево-судинна смертність серед пацієнтів на діалізі в кілька разів вище, ніж у загальній популяції. Однак зв'язок між змінами серця і нирок простежується на значно більш ранніх етапах. Про тісний зв'язок між серцево-судинним і нирковим континуумом свідчить існування цілого ряду клініко-лабораторних показників, які є єдиними маркерами ураження серця та нирок. Порушення ниркової функції відіграють важливу роль у патогенезі ХСН [8]. Існує припущення про те, що збереження функції нирок є найбільш важливим фактором, що визначає компенсацію хворих з недостатністю кровообігу [9]. Погіршення заповнення артерій являє собою один з механізмів, стимулюючих затримку нирками натрію і рідини.

Незважаючи на успішне впровадження NTproBNP в клінічну практику діагностики ХСН, продовжується пошук потенційно нових біомаркерів, що дозволить селективно (залежно від патофізіології) підходити до діагностики та моніторингу лікування хворих. Останнім часом цистатин С, як окремо, так і в поєднанні з креатиніном, використовується для визначення функції нирок. Нейтрофільний желатиназоасоційований ліпокалін, відомий як маркер

раннього ураження нирок, також досліджується при серцево-судинних захворюваннях [10]. Зокрема встановлена прогностична роль NGAL у хворих на гостру декомпенсацію хронічної серцевої недостатності [11].

Велику увагу науковців привертає порушення балансу ЕЦМ у хворих на ХСН в залежності від скоротливої здатності лівого шлуночка. При дослідженні 167 пацієнтів на ХСН з ФВ<45% встановлено, що більш високий ST2 незалежно підвищує ризик виникнення комбінованої кінцевої точки через один рік спостереження [12]. В іншому дослідженні виявлено підвищення рівня галектина-3 у хворих на ХСН незалежно від рівня компенсації або типу серцевої недостатності і встановлений зворотній взаємозв'язок з фільтраційною спроможністю нирок, незалежно від наявності СН [13].

В нашому дослідженні встановлено, що у хворих на ХСН ішемічного генезу ступінь тяжкості МР асоціюється з підвищенням вмісту альдостерону, NTproBNP, цистатину С, ST2 і зниженням функціонального стану нирок, фракцією викиду ЛПШ, збільшенням індексу об'єму лівого передсердя, підвищенням тиску в легеневій артерії та підвищенням співвідношення E/E_{ann}. Слід звернути увагу на те, що у розвинених країнах більшість пацієнтів з гемодинамічно значущою МР підлягають оперативному втручання. Відтермінування корекції ішемічної мітральної регургітації асоціюється з погіршенням кардіо-ренальних взаємовідносин та негативним прогнозом [14].

Висновки

Патологічне ремоделювання лівого шлуночка з формуванням мітральної регургітації у хворих на ХСН ішемічного генезу асоціюється зі зниженням функціонального стану нирок, порушенням балансу обміну позаклітинного матриксу з підвищенням рівня біомаркерів по-

шкодження нирок.

Перспективним є подальше вивчення прогностичної ролі зазначених біомаркерів з метою розробки персоналізованого підходу до профілактики та уповільнення еволюції кардіоренального континууму у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з нирковою дисфункцією.

Список літератури

1. Kaneko H. Functional mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction in the recent era of cardiovascular clinical practice, an observational cohort study / H. Kaneko, S. Suzuki, T. Uejima // *Hypertension Research*. – 2014. – Vol. 37 (12). – P. 1082–1087.
2. Takawale A. Extracellular matrix communication and turnover in cardiac physiology and pathology / A. Takawale, S. S. Sakamuri, Z. Kassiri // *Compr Physiol*. – 2015. – 5 (2). – P. 687–719.
3. Metra M. The role of the kidney in heart failure / M. Metra, G. Cotter, M. Gheorghide et al. // *European Heart Journal* – 2012. – Vol. 33. – P. 2135–2143.
4. Heymans S. Searching for new mechanisms of myocardial fibrosis with diagnostic and/or therapeutic potential / S. Heymans, A. González, A. Pizard et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2015. Vol. 17. – P.764–771.
5. Hundae A. Cardiac and Renal Fibrosis in Chronic Cardiorenal Syndromes / A. Hundae, P. A. McCullough // *Nephron Clin. Pract.* – 2014. – 127. – P. 106–112.
6. Воронков Л. Г. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, А. Е. Барпій та ін. // *Серцева недостатність*. – 2012. – № 3. – С. 60–96
7. Lancellotti P. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease) / P. Lancellotti, L. Moura, L.A. Pierard et al. // *Eur J Echocardiogr*. – 2010. – Vol. 11. – P. 307–332.
8. Segall L. Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Integrative Review / L. Segall, I. Nistor, A. Covic // *BioMed Research International*. – 2014. – P. 1–21.
9. Dries D.L. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction / D. L. Dries, D. V. Exner, M. J. Domanski // *J Am Coll Cardiol*. – 2000. – Vol. 35. – P. 681–689.
10. Cruz D. N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review / D. N. Cruz, S. Gaiao, A. Maisel // *Clin Chem Lab Med*. – 2012. – Vol. 50. – P. 1533–1545.
11. van Deursen V. Prognostic Value of Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Mortality in Patients With Heart Failure / V. van Deursen, K. Damman, A. Voors et al. // *Circ Heart Fail*. – 2013. – Vol. 7. – P. 35–42.
12. Wojtczak-Soska K. Soluble ST2 protein in the short-term prognosis after hospitalisation in chronic systolic heart failure / K. Wojtczak-Soska, A. Sakowicz, T. Pietrucha // *Kardiologia Pol.* – 2014. – Vol. 72 (8). – P. 725–734.
13. Gopal D. M. Relationship of Plasma Galectin-3 to Renal Function in Patients With Heart Failure: Effects of Clinical Status, Pathophysiology of Heart Failure, and Presence or Absence of Heart Failure / D. M. Gopal, M. Kommineni, N. Ayalon // *J Am Heart Assoc*. – 2013. – Vol. 21:e000760.
14. Samad Z. Management and outcomes in patients with moderate or severe functional mitral regurgitation and severe left ventricular dysfunction / Z. Samad, L. Shaw, M. Phelan, et al. // *Eur Heart J*. – 2015. – ehv343. doi:10.1093/eurheartj/ehv343

Стаття надійшла до редакції 04.11.2015.

Д. А. Лашкул

Запорожский государственный медицинский университет

БИОМАРКЕРЫ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ И КАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА АССОЦИИРОВАННОЙ С МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИЕЙ

Митральная регургитация чувствительный предиктор ранних изменений геометрии левого желудочка и имеет неблагоприятный прогноз у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). С целью выявления особенностей и взаимосвязей между степенью тяжести митральной регургитации, биомаркерами кардиального фиброза и почечной функцией у 318 больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с помощью иммуноферментного анализа, эхокардиографии изучены указанные параметры. Установлено, что увеличение степени тяжести митраль-

ной регургитации при хронической сердечной недостаточности сопровождается снижением функционального состояния почек, повышением уровня NTproBNP, альдостерона, NGAL, галектина-3, цистатина С, ST2. По результатам пошагового многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами для митральной регургитации у больных ХСН ишемического генеза являются скорость клубочковой фильтрации, уровень альдостерона, цистатина С и ST2 ($R^2=0,33$, $p=0,0002$). Это свидетельствует о том, что патологическое ремоделирование левого желудочка с формированием митральной регургитации у больных ХСН ишемического генеза ассоциируется со снижением функционального состояния почек, нарушением баланса внеклеточного матрикса с повышением уровня биомаркеров повреждения почек.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, митральная регургитация, фиброз, почки.

D. A. Lashkul

Zaporizhzhia State Medical University

BIOMARKERS OF KIDNEY FUNCTION AND CARDIAC FIBROSIS IN ISCHEMIC CHRONIC HEART FAILURE THAT IS ASSOCIATED WITH MITRAL REGURGITATION

Mitral regurgitation sensitive predictor of early changes of left ventricular geometry and has a poor prognosis in patients with chronic heart failure (CHF). In order to identify the characteristics and relationships between severity of mitral regurgitation, cardiac fibrosis and biomarkers of renal function in 318 patients with ischemic chronic heart failure using ELISA, echocardiography. It was established that the increase in severity of mitral regurgitation in chronic heart failure accompanied by a decline of kidney function, increased levels of NTproBNP, aldosterone, NGAL, galectin-3, cystatin C, ST2. The results of multivariate stepwise regression analysis independent predictors for mitral regurgitation in patients with ischemic heart failure is glomerular filtration rate, levels of aldosterone, cystatin C and ST2 ($R^2=0,33$; $p=0,0002$). This indicates that the pathological remodeling of the left ventricle with the formation of mitral regurgitation in patients with ischemic heart failure is associated with reduction of kidney function, imbalance of extracellular matrix metabolism with increased biomarkers of kidney damage.

Keywords: heart failure, mitral regurgitation, fibrosis, kidney.