Российская Федерация, 656038, г.Барнаул, проспект Комсомольский, г. 73, тел.: 89293264334, e-mail: Tatiana.demenko@yandex.ru

Чумакова Галина Александровна, Алтайский государственный медицинский университет; Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, г. 40, тел.: 89039108040, e-mail: g.a.chumakova@mail.ru

Care; Altai State Medical University; Address: 73, Komsomolsky ave., Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: 89293264334, e-mail: Tatiana.demenko@yandex.ru

Chumakova Galina Aleksandrovna, Altai State Medical University; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases at the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Address: 40, Lenina ave., Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: 89039108040, e-mail: g.a.chumakova@mail.ru

Information about the authors

Demenko Tatiana Nikolaevna, Regional Clinical Hospital of Emergency Medical

Поступила 03.04.2017 г.
Принята к печати 11.08.2017 г.

© ШИЛЯЕВА Н. В.

УДК 616.12-008.46

DOI: 10.20333/2500136-2017-4-30-35

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

Н. В. Шилыева

Самарский государственный медицинский университет, Самара 443099, Российская Федерация

Цель исследования. Определить взаимосвязи маркеров почечной дисфункции с другими биохимическими и инструментальными показателями у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемической этиологии.

Материал и методы. В исследование были включены 133 пациента с ХСН, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ) и чрескожное вмешательство. В зависимости от вида перенесенного ИМ пациенты были разделены на группы: с зубцом Q и без зубца Q. Пациентам проводилось клиническое обследование и эхокардиография. Методом иммуноферментного анализа были измерены следующие биомаркеры: липокалин, ассоциированный с желатинозой нейтрофилов (NGAL), цистатин С, галектин-3 и N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

Результаты. Пациенты с ИМ с зубцом Q имели ниже фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и выше концентрацию NT-proBNP ($p < 0,01$), но концентрации биомаркеров почечной дисфункции между группами не различались. Большинство пациентов 1 и 2 групп имели СКФ < 90 мл/мин/1,73 м² (медиана составила 77 и 75, соответственно). Корреляционный анализ выявил слабые и умеренные положительные корреляции в парах: NGAL-галектин-3, NGAL-NT-proBNP для 1 группы; цистатин С-давление в легочной артерии (РАР), цистатин С-шкала Syntax для 2 группы. СКФ статистически значимо снижалась при повышении концентраций NT-proBNP и РАР ($r = -0,210, -0,219$, соответственно, $p < 0,05$) у пациентов с ИМ с зубцом Q и при уменьшении ФВ ЛЖ ($r = 0,330, p < 0,05$) у пациентов с ИМ без зубца Q.

Заключение. Показатели почечной дисфункции существенно коррелируют с эхокардиографическими и коронароангиографическими параметрами у пациентов с ХСН и перенесенным ИМ. Цистатин С, NGAL и СКФ ассоциированы с биомаркерами миокардиального стресса и фиброза у пациентов с ИМ с зубцом Q.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, кардиоренальный синдром, цистатин С, NGAL.

Для цитирования: Шилыева НВ. Кардиоренальные взаимосвязи у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Сибирское медицинское обозрение. 2017;(4): 30-35. DOI: 10.20333/2500136-2017-4-30-35

CARDIORENAL INTERRELATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC ETIOLOGY

N. V. Shilyaeva

Samara State Medical University, Samara 443099, Russian Federation

The aim of the research. To identify the relationship of markers of renal dysfunction with other biochemical and instrumental indicators in patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic etiology.

Material and methods. The study included 133 patients with CHF, they had myocardial infarction (MI) and percutaneous intervention. Depending on the type of MI, the patients were divided into groups: with Q-wave and without Q-wave. Patients had clinical examination and echocardiography. The following biomarkers were measured by enzyme immunoassay: lipocalin, associated with neutrophil gelatinase (NGAL), cystatin C, galectin-3 and N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP). The glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the formula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

Results. Patients with MI with Q-wave had lower left ventricular ejection fraction (LVEF) and a higher NT-proBNP concentration ($p < 0,01$), but the concentrations of renal dysfunction biomarkers between the groups did not differ. Most patients in groups 1 and 2 had GFR < 90 mL / min / 1.73 m² (median was 77 and 75, respectively). Correlation analysis revealed weak and moderate positive correlations in pairs: NGAL-galectin-3, NGAL-NT-proBNP for group 1; cystatin C-pressure in the pulmonary artery (PAP), cystatin C-scale Syntax for group 2. GFR statistically significant decreased with increasing of concentrations of NT-proBNP and PAP ($r = -0,210, -0,219$, respectively, $p < 0,05$) in patients with MI with Q-wave and with a decrease in LVEF ($r = 0,330, p < 0, 05$) in patients with MI without a Q-wave.

Conclusion. The parameters of renal dysfunction significantly correlate with echocardiographic and coronaroangiographic parameters in patients with CHF and MI. Cystatin C, NGAL and GFR are associated with biomarkers of myocardial stress and fibrosis in patients with MI with Q-wave.

Key words: heart failure, myocardial infarction, cardiorenal syndrome, cystatin C, NGAL.

Citation: Shilyaeva NV. Cardiorenal interrelations in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. *Siberian Medical Review*. 2017; (4): 30-35. DOI: 10.20333/2500136-2017-4-30-35

Введение

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) почечная дисфункция является одним из наиболее распространенных и значимых сопутствующих состояний, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом [1, 2]. Комплекс патофизиологических изменений сердечной функции при ХСН, приводящий к повреждению или дисфункции почек, в настоящее время определяется как кардиоренальный синдром (КРС) 2 типа [3, 4]. Исследования на животных и клинические наблюдения подтверждают, что длительное течение ХСН приводит к изменению почечной гемодинамики. Определяющими факторами ухудшения почечной функции являются сниженный сердечный выброс и венозный застой. Снижение сердечного выброса приводит к уменьшению почечной перфузии и, соответственно, скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В свою очередь, венозный застой является причиной повышения давления в выносящих артериолах и капиллярах клубочков, что сопровождается снижением фильтрационного давления и повышением давления интерстициального с повреждением канальцев [5]. Согласно экспериментальным и клиническим данным, КРС 2 типа характеризуется легкой или умеренной протеинурией, снижением СКФ, а также повышением экспрессии биомаркеров почечного повреждения [4].

Основным рутинным способом оценки почечной функции у пациентов с ХСН остается определение СКФ [6, 7]. На сегодняшний день предпочтительным методом оценки СКФ в данной когорте является формула Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), особенно при сохраненной или умеренно сниженной функции почек [8, 9, 10]. Данный способ основан на определении сывороточного креатинина, который имеет ряд недостатков: его уровень варьирует в зависимости от возраста, пола, уровня метаболизма в мышечной ткани, водно-солевого обмена и рациона питания; при снижении клубочковой фильтрации наблюдается компенсаторное усиление канальцевой секреции креатинина, в результате чего происходит завышение СКФ [11]. Все эти факторы определяют возрастающий интерес к поиску новых более чувствительных и специфичных маркеров КРС [12, 13].

Цистатин С — белок, принадлежащий к семейству ингибиторов цистеиновых протеаз и отражающий почечную фильтрационную способность. Обладая низкой молекулярной массой (13 kDa), он свободно фильтруется клубочками, затем реабсорбируется, но не подвергается секреции в канальцах. Другой перспективный биомаркер - NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), плазменные и мочевые концентрации которого повышаются в ответ на повреждение проксимальных почечных канальцев. Исследования последних лет подтвердили применение цистатина С и NGAL в качестве ранних маркеров почечного повреждения у пациентов с ХСН [14, 15, 16]. В то же время, недостаточно изученными остаются взаимосвязи данных биомаркеров с другими клинико-инструментальными и биохимическими показателями ХСН.

Цель исследования - оценить кардиоренальные взаимосвязи у пациентов с ХСН, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

Материал и методы

В проспективное исследование были включены 133 пациента

с ХСН, перенесшие ИМ (давностью не менее 29 дней) и чрескожное вмешательство — ангиопластику и/или стентирование. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, одобренное комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете. Диагностика и лечение ХСН проводились согласно Национальным рекомендациям [6]. Критериями не включения были заболевания почек и печени, декомпенсированный сахарный диабет, ревматическая болезнь сердца, гемодинамически значимые пороки сердца, онкологические заболевания, заболевания системы крови. В зависимости от вида ИМ пациенты были разделены на 2 группы: в 1 группу включены пациенты с ИМ с зубцом Q, во 2 группу — пациенты с ИМ без зубца Q.

При включении в исследование всем пациентам проводился сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, включая оценку функционального класса (ФК) с помощью теста шестиминутной ходьбы. Также всем пациентам выполнялась трансторакальная эхокардиография с определением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по методу Simpson, индекса нарушения локальной сократимости ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ, систолического давления в легочной артерии, размеров камер сердца. Методом иммуноферментного анализа крови определялись биомаркеры миокардиального стресса — NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide), миокардиального фиброза — галектин-3 и почечной дисфункции — цистатин С, NGAL. Для оценки почечной функции рассчитывалась СКФ по формуле CKD-EPI.

Полученные данные были статистически обработаны с применением пакета прикладных программ SPSS 21. Так как нормальность распределения в группах не выполнялась, применялись непараметрические методы. Данные представлены в виде медианы и 25-75 квартилей, а также частот и процентов для категориальных переменных. Сравнение между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни. Корреляционные взаимосвязи оценивались с использованием коэффициента ранговой корреляции (r) Спирмена. Сила корреляции определялась по величине r: $r \leq 0,29$ - слабая корреляция, $r = \pm 0,30-0,69$ - умеренная. За уровень достоверности был принят $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Большинство пациентов в обеих группах имели II ФК по NYHA (New York Heart Association) и факторы сердечно-сосудистого риска (табакокурение, избыточную массу тела или ожирение). Также приведенные данные свидетельствуют о значимых гендерных различиях между группами.

Основные инструментальные и биохимические параметры представлены в таблицах 2, 3. Между группами не наблюдалось значимых различий коронароангиографических показателей и показателей почечной функции.

В 1 группе ФВ и локальная сократимость ЛЖ были статистически значимо ниже, а уровни NT-proBNP — выше (табл. 2, 3). Так, у 41,5 % пациентов 1 группы против 15,4 % 2 группы отмечалось снижение ФВ ЛЖ < 50 %, $p = 0,004$. Легкое или умеренное снижение СКФ имело место у большинства пациентов 1 и 2 групп (79,8 % и 74,4 %, соответственно).

В 1 группе нами были выявлены слабые отрицательные корреляции

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Группы	1 группа (n=94)	2 группа (n=39)	p
Показатели			
Возраст, годы	57 (50-61,25)	54 (50-60)	0,593
Мужчины, чел (%)	86 (91,5)	29 (74,4)	0,009**
Табакокурение, чел (%)	55 (58,5)	21 (53,8)	0,621
NYHA (I/II/III), %	5,3/88,3/6,4	5,1/89,7/5,1	1,000
Артериальная гипертензия, чел (%)	71 (75,5)	35 (89,7)	0,096
Сахарный диабет или нарушение толерантности к углеводам, чел (%)	12 (12,7)	4 (10,3)	0,891
Избыточная масса тела или ожирение, чел (%)	67 (71)	29 (74,4)	0,751

Примечание (здесь и далее): * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, Me - медиана, P25-P75 - 25 и 75 квартили.

Таблица 2

Инструментальные показатели у пациентов с ХСН, перенесших ИМ с зубцом Q и без зубца Q

Группы	1 группа (n=94)	2 группа (n=39)	p
Показатели			
Коронароангиографические			
Шкала Syntax, баллы	16,5 (10-24,75)	16,5 (8-27)	0,998
Поражение коронарных артерий (1-/2-/3-сосудистое), %	30,9/34,0/35,1	26,3/31,6/42,1	0,825
Стентирование и/или ангиопластика (радикальное/условно-радикальное /паллиативное или не проводилось), %	41,5/ 35,1/23,4	38,5/25,6/35,9	0,356
Эхокардиографические	Me (P25-P75)		
ФВ ЛЖ, %	52 (45,5-60)	59 (53-63)	0,030**
Индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ	1,31 (1,17-1,50)	1,06 (1-1,19)	<0,001**
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	120,9 (100,8-142,53)	103,78 (89,35-137,11)	0,099
Систоллическое давление в легочной артерии, мм.рт.ст.	26 (23-29)	27 (22-30)	0,694
Конечно-диастолический размер, мм	52,7 (49,25-56)	52 (47,5-55)	0,109
Конечно-систолический размер, мм	38 (33-41,1)	34 (31-36,5)	0,007**
Конечно-диастолический объем, мл	129 (108-153)	116 (87,5-138)	0,73
Конечно-систолический объем, мл	63 (43-74)	43,5 (35-61)	0,019*

Таблица 3

Содержание биомаркеров миокардиального стресса, фиброза и почечной дисфункции у пациентов с ХСН

Группы	1 группа (n=94)	2 группа (n=39)	p
Показатели			
	Me (P25-P75)		
NT-proBNP, пг/мл	316,76 (147,9-734,33)	86,74 (53,74-151,79)	<0,001**
Галектин -3, нг/мл	12,79 (8,81-16,52)	13,29 (9,95-21,89)	0,167
Цистатин С, пг/мл	986,83 (858,3-1192,0)	1026,35 (830,9-1170,1)	0,972
NGAL, нг/мл	17,32 (14,46-22,62)	17,79 (13,97-23,34)	0,789
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	77 (67,5-87,5)	75 (67-90)	0,848

ляции между цистатином С и СКФ ($r = -0,245$, $p < 0,05$), во 2 группе — умеренные положительные корреляции между цистатином С и NGAL ($r = 0,359$, $p < 0,05$).

У пациентов, перенесших ИМ с зубцом Q, NGAL продемонстрировал статистически значимые положительные связи с галектином-3 ($r = 0,210$, $p < 0,05$) и NT-proBNP ($r = 0,314$, $p < 0,01$). У пациентов, перенесших ИМ без зубца Q, были обнаружены

умеренные положительные корреляции цистатина С с уровнем систолического давления в легочной артерии ($r = 0,402$, $p < 0,05$) и коронароангиографическими показателями — шкалой Syntax и поражением коронарных артерий ($r = 0,413$ и $0,420$, соответственно, для всех $p < 0,05$).

При корреляционном анализе у пациентов 1 группы снижение СКФ было ассоциировано с повышением концентрации NT-proBNP, повышением систолического давления в легочной артерии и конечно-систолического объема ($r = -0,210$, $-0,219$ и $-0,273$, соответственно, для всех $p < 0,05$); у пациентов 2 группы снижение СКФ было ассоциировано со снижением ФВ ЛЖ ($r = 0,330$, $p < 0,05$).

Стоит отметить, что ни в одной из групп не было выявлено статистически значимой связи между содержанием NT-proBNP и ФВ ЛЖ. Однако, в группе пациентов, перенесших ИМ с зубцом Q, NT-proBNP продемонстрировал умеренные положительные корреляции с индексом нарушения локальной сократимости ЛЖ и шкалой Syntax ($r = 0,404$ и $0,324$, соответственно, для всех $p < 0,01$).

Согласно современным данным, цистатин С и NGAL являются перспективными эндогенными маркерами не только ранней диагностики почечного повреждения, но и сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХСН [17, 18, 19]. Кроме того, NGAL экспрессируется эндотелиальными клетками и может быть вовлечен в развитие атеросклероза [20]. В ряде оригинальных исследований представлены данные о прогностическом значении данного биомаркера у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и коронарным атеросклерозом [21, 22]. Однако в некоторых работах NGAL не являлся достоверным предиктором ухудшения почечной функции при ХСН или предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ИБС [23, 24].

Имеющихся на сегодняшний день сведений не достаточно для определения роли биомаркеров в диагностике и прогнозировании исходов у пациентов с ХСН и ИБС. Особое внимание исследователей привлекают взаимосвязи между биомаркерами, отражающими различные патогенетические аспекты, а также их ассоциации с клиническими и инструментальными параметрами [25, 26, 27]. Дальнейшее изучение и применение в клинической практике современных биомаркеров КРС позволит повысить чувствительность и специфичность методики оценки почечной дисфункции, улучшить риск-стратификацию.

Заключение

У пациентов с ИБС уже на ранних этапах формирования ХСН выявляются статистически значимые кардиоренальные взаимосвязи. В нашем исследовании показатели почечной дисфункции были ассоциированы с эхокардиографическими и некоторыми коронароангиографическими характеристиками у пациентов с ХСН, перенесших ИМ. Значимые корреляции между биомаркерами почечной дисфункции и биомаркерами миокардиального стресса и фиброза были выявлены только в группе пациентов, перенесших ИМ с зубцом Q. Полученные данные могут свидетельствовать о более раннем ремоделировании ЛЖ при данном виде ИМ и, как следствие, более раннем формировании и прогрессировании ХСН.

Литература

1. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, Krumholz HM. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and metaanalysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:1987-96. DOI:10.1016/j.jacc.2005.11.084
2. Damman K, Jaarsma T, Voors AA, Navis G, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Both in- and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and

- Counseling in Heart Failure (COACH). *European Journal of Heart Failure*. 2009;11:847-54. DOI:10.1093/eurjhf/hfp108
3. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Medicine*. 2008;34(5):957-62. DOI:10.1007/s00134-008-1017-8
4. Cruz DN, Schmidt-Ott KM, Vescovo G, House AA, Kellum JA, Ronco C, McCullough PA. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contributions to nephrology*. 2013;182:117-36. DOI:10.1159/000349968
5. Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome. *Heart Failure Clinics*. 2014;10:251-80. DOI:10.1016/j.hfc.2013.12.003
6. Агеев ФТ, Овчинников АГ, Акчуринов РС, Голицын СП, Карпов ЮА, Панченко ЕП, Руда МЯ, Староверов ИИ, Терещенко СН, Чазова ИЕ. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;81(7):379-472.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey J, Harjola V, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;141(1):7-81. DOI:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
8. Моисеев ВС, Мухин НА, Смирнов АВ, Кобалава ЖД, Бобкова ИН, Виллеваальде СВ, Ефремовцева МА, Козловская ЛВ, Швецов МЮ, Шестакова МВ, Арутюнов ГП, Бойцов СА, Галявич АС, Гринштейн ЮИ, Добронравов ВА, Драпкина ОМ, Ермоленко ВМ, Карпов ЮА, Каюков ИГ, Котовская ЮВ, Кухарчук ВВ, Мартынов АИ, Морозова ТЕ, Оганов РГ, Подзолков ВИ, Рожинская ЛЯ, Терещенко СН, Фомин ВВ, Хирманов ВН, Чазова ИЕ, Шамхалова МШ, Шилов ЕМ, Шляхто ЕВ, Шутов АМ. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;112(8):7-37. DOI:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
9. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, Hamm LL, Lewis JB, Mauer M, Navis GJ, Steffes MW, Eggers PW, Coresh J, Levey AS. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *American Journal of Kidney Diseases*. 2010;56:486-95. DOI:10.1053/j.ajkd.2010.03.026
10. McAlister FA, Ezekowitz J, Tarantini L, Squire I, Komajda M, Bayes-Genis A, Gotsman I, Whalley G, Earle N, Poppe KK, Doughty RN. Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: impact of the new Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group formula. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5:309-14. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966242
11. Damman K, Voors AA, Navis G, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Current and novel renal biomarkers in heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2012;17:241-50. DOI:10.1007/s10741-011-9254-2
12. Gandhi PU, Pinney S. Management of chronic heart failure: biomarkers, monitors, and disease management programs. *Annals of Global Health*. 2014;80(1):46-54. DOI:10.1016/j.aogh.2013.12.005
13. Медведева ЕА, Суркова ЕА, Лимарева АВ, Щукин ЮВ. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2016;136(8):86-91. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-86-91
14. Cruz DN, Fard A, Clementi A. Role of biomarkers in the diagnosis and management of cardio-renal syndromes. *Seminars in nephrology*. 2012;32(1):79-92. DOI:10.1016/j.semnephrol.2011.11.011
15. Testani JM, Tang WH. Biomarkers of acute kidney injury in chronic heart failure: what do the signals mean? *JACC: Heart Failure*. 2013;1:425-6. DOI:10.1016/j.jchf.2013.08.001
16. Iacoviello M, Leone M, Antoncicchi V, Ciccone MM. Evaluation of chronic kidney disease in chronic heart failure: From biomarkers to arterial renal resistances. *World Journal of Clinical Cases*. 2015;16;3(1):10-9. DOI:10.12998/wjcc.v3.i1.10
17. Dupont M, Wu Y, Hazen SL, Tang WH. Cystatin C identifies patients with stable chronic heart failure at increased risk for adverse cardiovascular events. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5(5):602-9. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.966960
18. Zamora E1, Lupyn J, de Antonio M, Vila J, Pecafiel J, Galbñ A, Urrutia A, Domingo M, Bayes-Genis A. Long-term prognostic value for patients with chronic heart failure of estimated glomerular filtration rate calculated with the new CKD-EPI equations containing cystatin C. *Clinical Chemistry*. 2014; 60(3): 481-9. DOI:10.1373/clinchem.2013.212951
19. Damman K, Masson S, Hillege HL, Maggioni AP, Voors AA, Opasich C, van Veldhuisen DJ, Montagna L, Cosmi F, Tognoni G, Tavazzi L, Latini R. Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2011;32:2705-12. DOI:10.1093/eurheartj/ehf190
20. Hemdah AL, Gabrielsen A, Zhu C, Eriksson P, Hedin U, Kastrup J, Thorin P, Hansson GK. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2006;26(1):136-42. DOI:10.1161/01.ATV.0000193567.88685.f4
21. Bachorzewska-Gajewska H, Tomaszuk-Kazberuk A, Jarocka I, Mlodawska E, Lopatowska P, Zalewska-Adamiec M, Dobrzycki S, Musial WJ, Malyszko J. Does neutrophil gelatinase associated lipocalin have prognostic value in patients with stable angina undergoing elective PCI? A 3-year follow-up study. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2013;37(4-5):280-5. DOI:10.1159/000350155
22. Helanova K, Spinar J, Parenica J. Diagnostic and prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with cardiovascular diseases — review. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2014;39(6):623-9. DOI:10.1159/000368474
23. Jungbauer CG, Uecker E, Stadler S, Birner C, Buchner S, Maier LS, Luchner A1. N-acetyl- α -D-glucosaminidase and kidney injury Molecule-1: New predictors for long-term progression of chronic kidney disease in patients with heart failure. *Nephrology (Carlton)*. 2016;21(6):490-8. DOI:10.1111/nep.12632
24. Brankovic M, Akkerhuis KM, Buljubasic N, Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, Regar E, Serruys PW, van Geuns RJ, Boersma E, Kardys I. Plasma cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in relation to coronary atherosclerosis on intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: Impact of kidney function (ATHEROREMO-IVUS study). *Atherosclerosis*. 2016;254:20-7. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.016
25. Medvedeva EA, Berezin II, Surkova EA, Yaranov DM, Shchukin YV. Galectin-3 in patients with chronic heart failure: association with oxidative stress, inflammation, renal dysfunction and prognosis. *Minerva cardiologica*. 2016;64(6):595-602
26. Слатова ЛН, Бойцова ЕЯ. Значение маркеров субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброза миокарда в оценке прогноза у пациентов с инфарктом миокарда. В сборнике: Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы материалы V всероссийской конференции. Самара, 2016:109-10.
27. Bosselmann H, Tonder N, Sjöltormos G, Rossing K, Iversen K, Goetze JP, Gustafsson F, Schou M. Influence of renal

impairment on myocardial function in outpatients with systolic heart failure: an echocardiographic and cardiac biomarker study. *International Journal of Cardiology*. 2014;177(3):942-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.09.202

References

1. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, Krumholz HM. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and metaanalysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:1987-96. DOI:10.1016/j.jacc.2005.11.084
2. Damman K, Jaarsma T, Voors AA, Navis G, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Both in- and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *European Journal of Heart Failure*. 2009;11:847-54. DOI:10.1093/eurjhf/hfp108
3. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Medicine*. 2008;34(5):957-62. DOI:10.1007/s00134-008-1017-8
4. Cruz DN, Schmidt-Ott KM, Vescovo G, House AA, Kellum JA, Ronco C, McCullough PA. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contributions to nephrology*. 2013;182:117-36. DOI:10.1159/000349968
5. Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome. *Heart Failure Clinics*. 2014;10:251-80. DOI:10.1016/j.hfc.2013.12.003
6. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G., Akchurin R.S., Golitsyn S.P., Karpov Yu.A., Panchenko E.P., Ruda M.Ya., Staroverov I.I., Tereshchenko S.N., Chazova I.E. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision). *Russian Heart Failure Journal*. 2013;81(7):379-472. (In Russian).
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey J, Harjola V, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian journal of cardiology*. 2017;141(1):7-81. DOI:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81. (In Russian).
8. Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, Kobalava Zh.D, Bobkova IN, Villeval'de SV, Yefremovtseva MA, Kozlovskaya LV, Shvetsov MYu, Shestakova MV, Arutyunov GP, Boytsov SA, Galyavich AS, Greenstein Yul, Dobronravov VA, Drapkina OM, Ermolenko VM, Karpov Yu.A, Kayukov IG, Kotovskaya YuV, Kukharchuk VV, Martynov AI, Morozova TE, Oganov RG, Podzolkov VI, Rozhinskaya LYa, Tereshchenko SN, Fomin VV, Khirmanov VN, Chazova IE, Shamkhalova MSh, Shilov EM, Shlyakhto EV, Shutov AM. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian journal of cardiology*. 2014;112(8):7-37. DOI:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37. (In Russian).
9. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, Hamm LL, Lewis JB, Mauer M, Navis GJ, Steffes MW, Eggers PW, Coresh J, Levey AS. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *American Journal of Kidney Diseases*. 2010;56:486-95. DOI:10.1053/j.ajkd.2010.03.026
10. McAlister FA, Ezekowitz J, Tarantini L, Squire I, Komajda M, Bayes-Genis A, Gotsman I, Whalley G, Earle N, Poppe KK, Doughty RN. Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: impact of the new Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group formula. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5:309-14. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966242
11. Damman K, Voors AA, Navis G, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Current and novel renal biomarkers in heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2012;17:241-50. DOI:10.1007/s10741-011-9254-2
12. Gandhi PU, Pinney S. Management of chronic heart failure: biomarkers, monitors, and disease management programs. *Annals of Global Health*. 2014;80(1):46-54. DOI:10.1016/j.aogh.2013.12.005
13. Medvedeva EA, Surkova EA, Limareva LV, Shchukin YuV. Molecular biomarkers for diagnostics, risk stratification and prediction of chronic heart failure. *Russian journal of cardiology*. 2016;136(8):86-91. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-86-91. (In Russian).
14. Cruz DN, Fard A, Clementi A. Role of biomarkers in the diagnosis and management of cardio-renal syndromes. *Seminars in nephrology*. 2012;32(1):79-92. DOI:10.1016/j.semnephrol.2011.11.011
15. Testani JM, Tang WH. Biomarkers of acute kidney injury in chronic heart failure: what do the signals mean? *JACC: Heart Failure*. 2013;1:425-6. DOI:10.1016/j.jchf.2013.08.001
16. Iacoviello M, Leone M, Antoncetti V, Ciccone MM. Evaluation of chronic kidney disease in chronic heart failure: From biomarkers to arterial renal resistances. *World Journal of Clinical Cases*. 2015;16;3(1):10-9. DOI:10.12998/wjcc.v3.i1.10
17. Dupont M, Wu Y, Hazen SL, Tang WH. Cystatin C identifies patients with stable chronic heart failure at increased risk for adverse cardiovascular events. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5(5):602-9. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.966960
18. Zamora E1, Lupyn J, de Antonio M, Vila J, Pecafiel J, Galón A, Urrutia A, Domingo M, Bayes-Genis A. Long-term prognostic value for patients with chronic heart failure of estimated glomerular filtration rate calculated with the new CKD-EPI equations containing cystatin C. *Clinical Chemistry*. 2014; 60(3): 481-9. DOI:10.1373/clinchem.2013.212951
19. Damman K, Masson S, Hillege HL, Maggioni AP, Voors AA, Opasich C, van Veldhuisen DJ, Montagna L, Cosmi F, Tognoni G, Tavazzi L, Latini R. Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2011;32:2705-12. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr190
20. Hemdah AL, Gabrielsen A, Zhu C, Eriksson P, Hedin U, Kastrup J, Thorin P, Hansson GK. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2006;26(1):136-42. DOI:10.1161/01.ATV.0000193567.88685.f4
21. Borchowska-Gajewska H, Tomaszuk-Kazberuk A, Jaročka I, Młodawska E, Lopatowska P, Zalewska-Adamiec M, Dobrzycki S, Musiał WJ, Malyszko J. Does neutrophil gelatinase associated lipocalin have prognostic value in patients with stable angina undergoing elective PCI? A 3-year follow-up study. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2013;37(4-5):280-5. DOI:10.1159/000350155
22. Helanova K, Spinar J, Parenica J. Diagnostic and prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with cardiovascular diseases — review. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2014;39(6):623-9. DOI:10.1159/000368474
23. Jungbauer CG, Uecker E, Stadler S, Birner C, Buchner S, Maier LS, Luchner AI. N-acetyl- β -D-glucosaminidase and kidney injury Molecule-1: New predictors for long-term progression of chronic kidney disease in patients with heart failure. *Nephrology (Carlton)*. 2016;21(6):490-8. DOI:10.1111/nep.12632
24. Brankovic M, Akkerhuis KM, Buljubasic N, Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, Regar E, Serruys PW, van Geuns RJ, Boersma E, Kardys I. Plasma cystatin C and neutrophil

gelatinase-associated lipocalin in relation to coronary atherosclerosis on intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: Impact of kidney function (ATHEROREMO-IVUS study). *Atherosclerosis*. 2016;254:20-7. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.016

25. Medvedeva EA, Berezin II, Surkova EA, Yaranov DM, Shchukin YV. Galectin-3 in patients with chronic heart failure: association with oxidative stress, inflammation, renal dysfunction and prognosis. *Minerva cardioangiologica*. 2016;64(6):595-602

26. Slatova LN, Boytsova EYa. The value of subclinical markers of inflammation, endothelial dysfunction and myocardial fibrosis in the assessment of prognosis in patients with myocardial infarction. In: *Protivorechiya sovremennoy kardiologii: spornyie i nereshennyye voprosy materialy V vserossiyskoy konferentsii*. Samara, 2016:109-10. (In Russian).

27. Bosselmann H, Tonder N, Sölétormos G, Rossing K, Iversen K, Goetze JP, Gustafsson F, Schou M. Influence of renal impairment

on myocardial function in outpatients with systolic heart failure: an echocardiographic and cardiac biomarker study. *International Journal of Cardiology*. 2014;177(3):942-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.09.202

Сведения об авторах

Шильева Наталья Валериевна, Самарский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, г. 89; тел.: +7(846)3321634; e-mail: rogdestvenskaja@rambler.ru

Information about the authors

Shilyaeva Nataliya Valerievna, Samara State Medical University; Address: 89, Chapayevskaya Str., Samara, Russian Federation 443099; Phone: +7(846)3321634; e-mail: rogdestvenskaja@rambler.ru

Поступила 13.04.2017 г.

Принята к печати 11.08.2017 г.

© КИРЕЕВА В. В., УСОЛЬЦЕВ Ю. К., ЛИФШИЦ Г. И., ЛЕПЕХОВА С. А., КОЖЕВНИКОВА Е. Е., АПАРЦИН К. А.
УДК 616.127:616.831-005.4
DOI: 10.20333/2500136-2017-4-35-43

ТРАНСЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ: МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

В. В. Киреева^{1,2}, Ю. К. Усольцев¹, Г. И. Лифшиц², С. А. Лепехова², Е. Е. Кожевникова¹, К. А. Апарцин²

¹Больница Иркутского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук,
Иркутск 664033, Российская Федерация

²Иркутский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук,
Иркутск 664033, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить прогностические свойства изменения концентрации митохондриальной ДНК (мтДНК) в плазме крови пациентов с сердечно-сосудистой патологией в отношении течения заболевания и эффективности проводимой терапии.

Материал и методы. В исследовании приняли участие пациенты, страдающие ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильными и нестабильными атеросклеротическими бляшками, подписавшие информированное согласие на обработку данных в рамках научного исследования. Пациенты были госпитализированы для обследования и проведения курса лечения ИБС в кардиологическое отделение Больницы ИНЦ СО РАН. Проводили лабораторное и инструментальное обследование и анализ уровня свободно циркулирующей митохондриальной ДНК сыворотки крови методом ПЦР в реальном времени (копий/мл). Результаты госпитализации, оцененные как удовлетворительные, сопоставлены с уровнем мтДНК до и после лечения.

Результаты. Средняя величина уровня мтДНК до и после лечения у кардиологических пациентов значительно отличаются - 1093686 копий/мл против 418046 копий/мл соответственно ($p=0.02$). В отличие от женщин, уровень мтДНК у мужчин статистически значимо ($p=0.03$) снижается после лечения. Выявлены статистически значимые различия показателей уровня мтДНК до и после лечения в зависимости от серии определения ($p=0.0010$) по ранговому критерию Краскела-Уоллиса.

Заключение. Результаты предлагаемой НИР позволят выявить прогностические факторы повреждения клеток и дестабилизации бляшек при эндотелиальной дисфункции, атеросклерозе и его осложнениях, провести клиническую апробацию метода прогнозирования клеточных повреждений при хронической ишемии на фоне атеросклероза.

Ключевые слова: клиническое исследование, атеросклероз, свободно циркулирующая митохондриальная ДНК, ишемическая болезнь сердца.

Для цитирования: Киреева ВВ, Усольцев ЮК, Лифшиц ГИ, Лепехова СА, Кожевникова ЕЕ, Апарцин КА. Трансляционное исследование: методы диагностики митохондриальной дисфункции у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(4): 35-43. DOI: 10.20333/2500136-2017-4-35-43