DOI: 10.28996/2618-9801-2020-2-181-188

Биомаркеры миокардиальной и почечной дисфункции при хронической сердечной недостаточности

Е.В. Ефремова, А.М. Шутов, А.С. Подусов, М.П. Маркевич

Медицинский факультет ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», 432063, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42

Biomarkers of myocardial and renal dysfunction in chronic heart failure

E.V. Efremova, A.M. Shutov, A.S. Podusov, M.P. Markevich

Faculty of Medicine of Ulyanovsk State University, 42 L.Tolstoy Str., 432017, Ulyanovsk, Russian Federation

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, эритропоэтин, фактор, индуцируемый гипоксией-1, цистатин С*

Резюме

В современных рекомендациях подробно рассматриваются аспекты лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), однако аспекты использования биомаркеров в зависимости от наличия коморбидности, остаются недостаточно изученными.

Цель: **изучение биомаркеров миокардиальной и почечной дисфункции, в том числе, фактора, индуцируемого гипоксией-1 (HIF-1), при ХСН в зависимости от наличия хронической болезни почек (ХБП).**

Материалы и методы: **обследовано 80 больных с ХСН (48 женщин, средний возраст 70,1±9,7 лет). ХСН диагностировали в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ХСН ОССН, РКО (2016). ХБП диагностировали согласно критериям KDIGO (2012). Были оценены уровни HIF-1, N-концевого пропептида натрийуретического гормона В типа (NT-proBNP), эритропоэтина, цистатина С в сыворотке крови.**

Результаты: **ХБП диагностировано у 49 (61,3%) больных. Уровень HIF-1 составил 0,06 (ИКР 0,05; 0,08) нг/мл, NT-proBNP – 229,0 (ИКР 136,1; 1205,9) пг/мл, эритропоэтина – 6,93 (ИКР 2,02; 11,6) мМЕ/мл. Различий в значениях HIF-1 у больных с ХСН в зависимости от наличия ХБП выявлено не было. Однако в группе больных с ХСН и ХБП наблюдалось увеличение показателей NT-proBNP и эритропоэтина. Наблюдалась прямая связь между показателями HIF-1 и NT-proBNP (r=0,25, p=0,024).**

Выводы: **HIF-1 при ХСН не связан с функциональным состоянием почек. Больные с хроническим кардиоренальным синдромом имеют более высокие показатели эритропоэтина и NT-proBNP. Характер связи между эритропоэтином и HIF-1 при хроническом кардиоренальном синдроме требует дальнейшего изучения.**

Abstract

Modern guidelines discuss in detail the treatment of patients with chronic heart failure (CHF). However, some aspects of biomarkers' use depending on comorbidity have not been sufficiently studied.

Адрес для переписки: *Ефремова Елена Владимировна*
e-mail: *lena_1953@mail.ru*

Corresponding author: *Dr. Elena V. Efremova*
e-mail: *lena_1953@mail.ru*

The aim **of this study was to investigate biomarkers of myocardial and renal dysfunction, including hypoxia-1-induced factor (HIF-1), in chronic heart failure, depending on the presence of chronic kidney disease (CKD).**

Materials and methods. **The study included 80 patients with CHF (48 female, mean age 70.1±9.7 years). CHF was diagnosed according to the recommendations for the diagnosis and treatment of CHF of the Russian Society of Heart Failure Specialists (OSSN) and the Russian Society of Cardiology (RKO) – Clinical Guidelines. Chronic heart failure (CHF), 2016. CKD was diagnosed and classified according to the KDIGO guidelines (2012). HIF-1, N-terminal propeptide of natriuretic hormone type B (NT-proBNP), erythropoietin, cystatin C were tested in blood.**

Results. **CKD was diagnosed in 49 (61.3%) patients. The level of HIF-1 was 0.06 (IQR 0.05; 0.08) ng/ml, NT-proBNP was 229.0 (IQR 136.1; 1205.9) pg/ml, erythropoietin was 6.93 (IQR 2.02; 11.6) mIU/ml. No difference was found in HIF-1 in CHF patients with and without CKD. However, in the group of patients with CHF and CKD, NT-proBNP and erythropoietin were an increased. A direct correlation was observed between the HIF-1 and NT-proBNP (r=0.25, p=0.024).**

Conclusion. **HIF-1 in CHF is not associated with kidney function. Patients with chronic cardioranal syndrome have higher levels of erythropoietin and NT-proBNP. The nature of the relationship between erythropoietin and HIF-1 in chronic cardiorenal syndrome requires further study.**

Key words: *chronic heart failure, chronic kidney disease, erythropoietin, Hypoxia Inducible Factor-1 (HIF-1), cystatin C*

Введение

Сердечно-сосудистая патология является основной причиной смертности в развитых странах мира. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) усугубляет прогноз больных с кардиальной патологией и приводит к значительным социально-экономическим потерям [1, 2]. По отечественным эпидемиологическим данным, распространенность ХСН составляет 7%, а для пациентов старшей возрастной группы может достигать 70% (в возрасте старше 90 лет) [3]. В современных рекомендациях подробно рассматриваются вопросы лечения больных с ХСН, однако аспекты использования биомаркеров в зависимости от наличия коморбидности, остаются недостаточно изученными. Динамика уровня натрийуретических гормонов ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при сердечной недостаточности, однако, результаты исследований, посвященные этой проблеме, неоднозначны [4]. В последние годы активно исследуется биомаркер фактор, индуцируемый гипоксией-1 (HIF-1), в том числе при разработке таргетного лечения в онкологии [5]. Наши предыдущие исследования HIF-1 при острой декомпенсации сердечной недостаточности показали перспективность использования данного маркера при прогнозировании исходов больных с ХСН [6].

В предыдущих работах мы не обнаружили связи между HIF-1 и эритропоэтином (ЭПО) у больных с ХСН [6], однако следует учесть, что HIF-1 связан с гипоксией, вызванной различными причинами, при этом эритропоэтин в значительной степени связан с поражением почек [7]. У больных с ХБП почки не могут адекватно ответить на гипоксию увеличением продукции ЭПО в связи с наличием нефросклероза (хронической болезни почек) и снижением выработки ЭПО. Таким образом, можно предположить различную реакцию на гипоксию у больных с ХСН в зависимости от ХБП.

Цель данной работы – изучить биомаркеры миокардиальной и почечной дисфункции, в том числе, фактора, индуцируемого гипоксией-1 (HIF-1), при ХСН с ХБП и без ХБП.

Материалы и методы

Обследовано 80 больных (48 женщин и 32 мужчины, средний возраст 70,1±9,7 лет), находящихся на лечении в ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучкалова». Критериями исключения из исследования являлись: декомпенсация сердечной недостаточности в течение 3-х месяцев до включения в исследование (под декомпенсацией расценивалось состояние, потребовавшее госпитализации вследствие нарастания одышки, отеков, артериальной гипотонии, тахикардии у больных с ранее диагностированной ХСН), острый инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до включения в исследование, миокардит, инфекционный эндокардит, онкологические заболевания, заместительная почечная терапия, беременность.

У всех больных было получено информированное согласие на проведение исследования. Протокол исследования был одобрен на заседании этического комитета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета.

Диагностика ХСН проводилась в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ХСН ОССН, РКО – Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), 2016 г., также учитывались рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной

недостаточности Европейского Общества кардиологов (2016) [8]. Для оценки функционального статуса больных использовали тест с шестиминутной ходьбой. Для оценки выраженности клинических признаков ХСН использовалась Шкала Оценки Клинического Состояния больных (ШОКС) для больных с ХСН (модификация Мареева В.Ю., 2000). ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) (СНсФВ) диагностировали на основании наличия симптомов и признаков сердечной недостаточности, в сочетании с ФВ левого желудочка (ЛЖ) ≥50% и повышении уровня NT-proBNP >125 пг/мл, и наличии одного из дополнительных критериев (гипертрофия ЛЖ и/или расширение левого предсердия (ЛП); диастолическая дисфункция) [8]. Все больные получали оптимальную медикаментозную терапию ХСН согласно рекомендациям с учетом особенностей, обусловленных коморбидной патологией.

Хроническую болезнь почек диагностировали и классифицировали согласно Рекомендациям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012) и Национальным рекомендациям (2014) [9]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по уравнению CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (2011). Так как речь идет о кардиоренальном синдроме (КРС) второго типа в группу больных с КРС включали больных с ХБП, начиная с 3а стадии – СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2 (недостаточность одного органа ведет к недостаточности другого).

Диагноз ишемической болезни сердца устанавливали на основании анамнеза, клинических данных, данных лабораторного и инструментального исследования (проведения электрокардиографических и эхокардиографических стресс-тестов с физической нагрузкой, при наличии показаний – коронароангиографии), основываясь на Рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ишемической болезни сердца (2013), также учитывались Рекомендации Европейского Общества кардиологов по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома (2019).

Артериальную гипертензию диагностировали и оценивали согласно рекомендациям по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (2018).

Коморбидность больных оценивали с помощью модифицированного индекса коморбидности Чарлсона (Патент РФ RU 2706975) при расчете в параметр "умеренная, тяжелая болезнь почек" дополнительно включали хроническую болезнь почек, при этом количество баллов для параметра патологии почек не менялось [10].

Всем больным было проведено общеклиническое и лабораторное обследование, электрокардиография (ЭКГ) в 12 общепринятых отведениях, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) в М- и В-режимах на ультразвуковом аппарате «Aloka SSD-5500» датчиком, имеющим частоту 3,5 МГц, согласно Рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца [11]. Гипертрофию левого желудочка (ЛЖ) диагностировали при индексе массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) ≥115 г/м^2 у мужчин и ≥95 г/м^2 у женщин. Диастолическая функция оценивалась согласно Рекомендациям по оценке диастолической функции левого желудочка [12]. Биохимический анализ сыворотки крови проводили на анализаторе «Olympus AU 480» (Германия). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) в химико-аналитической лаборатории Ульяновского государственного университета в крови были исследованы HIF-1 («ELISA Kit for Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha (HIF1a) (Human)», производитель «Cloud-Clone Corp.», каталожный номер SEA798Hu), N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа (NT-proBNP) («NTproBNP ИФА-БЕСТ», производитель «Вектор-Бест», каталожный номер А-9102), эритропоэтин (ЭПО) («Эритропоэтин-ИФА-БЕСТ», производитель «Вектор-Бест», каталожный номер А-8776), цистатин С («Цистатин С-ИФА-БЕСТ», производитель «Вектор-Бест», каталожный номер А-9130).

Социальный статус больных определяли путем анкетирования и интервьюирования. Качество жизни оценивали, используя «Европейский опросник оценки качества жизни» – European Quality of Life Questionnaire) (EQ-5D) (Russian), 2009 EuroQol Group. Оценивали наличие синдрома старческой астении у пациентов, используя опросник «Возраст не помеха» [13]. Приверженность к лечению оценивали, используя опросник Мориски-Грина [14].

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ «Statistica 8.0». Характер распределения данных вариационного ряда оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Достоверность различий определяли при нормальном распределении параметров по t-критерию Стьюдента для связанных или несвязанных переменных. Если распределение отличалось от нормального, использовали U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения зависимых параметров при нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента, при отличии от нормального – критерий Вилкоксона. Проводился однофакторный корреляционный анализ (в зависимости от вида распределения – коэффициент корреляции Пирсона или Спирмена) и многофакторный регрессионный анализ, включая логистическую регрессию. Для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона. В случае приближенно нормального распределения данные представлены в виде M±SD, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. В противном случае данные представлены в виде Me (ИКР), где Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах: 25-й процентиль – 75-й процентиль. Различие считали достоверным при p<0,05.

Результаты

У всех обследованных больных с ХСН причиной ХСН явилось сочетание ИБС и АГ. У 49 (61,3%) пациентов диагностирована сохраненная фракция выброса, 22 (27,5%) – промежуточная, 9 (11,3%) – низкая фракция выброса. Медиана модифицированного индекса коморбидности Чарлсона с учетом возраста составила 5 (ИКР 4; 6) баллов. Клиническая характеристика обследованных больных с ХСН представлена в таблице 1.

Хроническая болезнь почек наблюдалась у 49 (61,3%) больных. 3а стадия наблюдалась у 36 (45%), 3б – у 10 (12,5%), 4 стадия – у 3 (3,8%) больных с ХСН. Средний уровень креатинина составил 129,6 (ИКР 113,1; 138,2) мкмоль/л. Средний уровень цистатина С составил 1,01 (0,79; 1,42).

Изучены биохимические маркеры, в том числе HIF-1 у больных с ХСН. Уровень HIF-1 составил 0,06 (ИКР 0,05; 0,08) нг/мл, NT-proBNP – 229,0 (ИКР 136,1; 1205,9) пг/мл, эритропоэтина – 6,93 (ИКР 2,02; 11,6) мМЕ/мл. Различий в значениях HIF-1 у больных с ХСН в зависимости от наличия ХБП выявлено не было. Однако в группе больных с хроническим кардиоренальным синдромом наблюдалось увеличение показателей NT-proBNP и эритропоэтина (рис. 1, 2).

Были изучены взаимосвязи между HIF-1, эритропоэтином, NT-proBNP (табл. 2).

Наблюдалась прямая связь между показателями HIF-1 и NT-proBNP (r=0,25, p=0,024). Не выявлено связи HIF-1 со СКФ, цистатином С и эритропоэтином. Однако наблюдалась прямая связь между показателями эритропоэтина и NT-proBNP (r=0,36, p=0,001), эритропоэтина и цистатина С (r=0,71, p<0,001). Обнаружена обратная связь между СКФ и уровнем NT-proBNP (r=-0,38, p<0,001).

Не выявлено связи HIF-1 с фракцией выброса левого желудочка. Наблюдались различия в значениях биомаркеров при СНпФВ и СНсФВ (таблица 3). Причем, значения NT-proBNP в группе больных СНсФВ с ХБП были выше, чем у больных СНсФВ без ХБП – 432,9 (ИКР 138,3; 959,9) и 140,1 (ИКР 134,0; 197,8), p=0,009.

У больных с высокой коморбидностью наблюдались более высокие показатели NT-proBNP и эритропоэтина (r=0,57, p<0,001 и r=0,25, p_M=0,023).

Длительность настоящей госпитализации была ассоциирована с более высоким уровнем NT-proBNP и эритропоэтина (r=0,29, p=0,01 и r=0,27, p=0,017). Следует отметить, что также наблюдалась прямая связь между уровнем эритропоэтина, NT-proBNP, цистатина С и выраженностью одышки (r=0,31, p=0,007; r=0,55, p=0,001; r=0,25, p=0,029).

У больных с хроническим кардиоренальным синдромом чаще наблюдалась анемия (χ^2=5,58; p=0,01). Наблюдалась обратная корреляции между уровнем эритропоэтина и уровнем гемоглобина (r=-0,54,

Таблица 1 | **Table 1**

Клиническая характеристика больных с ХСН

Clinical characteristics of patients with chronic heart failure

Параметры	Больные с ХСН (n=80)
Женщины, n (%) Мужчины, n (%) Возраст, M±SD, лет	48 (60) 32 (40) 70,1±9,7
Причины ХСН, n (%) ИБС в сочетании с АГ	 80 (100)
ФК ХСН, n (%) II III IV	 28 (35) 48 (60) 4 (5)
По фракции выброса ЛЖ, n (%) ХСН с низкой ФВ (менее 40%) (СНнФВ) ХСН с промежуточной ФВ (от 40% до 49%) (СНпФВ) ХСН с сохраненной ФВ (50% и более) (СНсФВ)	 9 (11,3) 22 (27,5) 49 (61,3)
Продолжительность ХСН, лет	6,3±2,9 (0,5–14,6)
Средний результат теста с 6-минутной ходьбой, м	281,3±55,2
ШОКС, баллы	6,5±2,3
Наличие АГ, n (%) АГ 1-й степени АГ 2-й степени АГ 3-й степени	80 (100) 3 (3,8) 15 (18,8) 53 (66,4)
ИБС, n (%) Инфаркт миокарда в анамнезе	80 (100) 20 (25)
Гемоглобин, г/л	133,8±23,6
Креатинин, мкмоль/л	129,6 (ИКР 113,1; 138,2)
СКФ, (мл/мин/1,73 м^2)	58,4 (ИКР 47,4; 64,5)
ИМТ, (кг/м^2)	34,3±13,9
Индекс коморбидности Чарлсона, (баллы) Индекс коморбидности Чарлсона с учетом возраста, (баллы)	2 (ИКР: 1 - 3) 5 (ИКР: 4 - 6)
Фибрилляция предсердий (по анамнезу), (n, %) постоянная форма, (n, %) персистирующая форма, (n, %) пароксизмальная форма, (n, %)	41 (51,3) 21 (26,3) 9 (11,3) 11 (13,8)
Хроническая болезнь почек, (n, %)	49 (61,3)
Ожирение, (n, %)	46 (57,5)
Сахарный диабет второго типа, (n, %)	29 (36,3)
Анемия, (n, %)	17 (21,3)
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)	13 (16,3%)
ОНМК в анамнезе, (n, %)	11 (13,8)

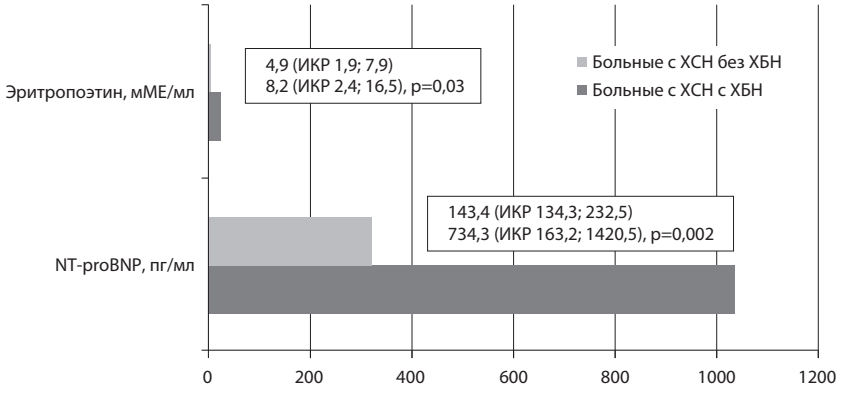


Рис. 1. Значения биохимических маркеров (NT-proBNP, эритропоэтин) у больных с ХСН в зависимости от наличия ХБП

NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек

Fig. 1. Values of biochemical markers (NT-proBNP, erythropoietin) in patients with chronic heart failure, depending on chronic kidney disease

NT-proBNP – N-terminal propeptide of natriuretic hormone type B; CHF – chronic heart failure; CKD – chronic kidney disease

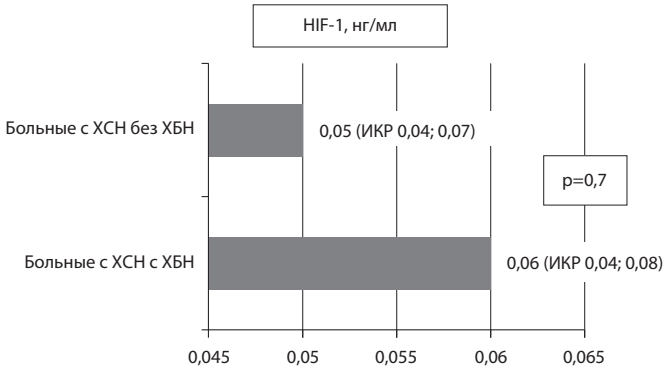


Рис. 2. Значения HIF-1 у больных с ХСН в зависимости от наличия ХБП

HIF-1 – фактор, индуцируемый гипоксией-1; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек

Fig. 2. HIF-1 values in patients with CHF depending on CKD

HIF-1 – hypoxia-1-induced factor; CHF – chronic heart failure; CKD – chronic kidney disease

Таблица 2 | **Table 2**

Взаимосвязи биохимических маркеров у больных с ХСН (коэффициент корреляции Спирмена)

Interrelationships of biochemical markers in patients with chronic heart failure (Spearman correlation coefficient)

Параметр	r	p
HIF-1 / NT-proBNP	0,25	0,024
HIF-1 / Эритропоэтин	0,16	0,15
HIF-1 / СКФ	-0,05	0,64
NT-proBNP / Цистатин С	0,52	<0,001
NT-proBNP / Эритропоэтин	0,36	0,001
Эритропоэтин / Цистатин С	0,71	<0,001

Таблица 3 | **Table 3**

Значения биохимических маркеров у больных с СНпФВ и СНсФВ

The values of biochemical markers in patients with CHF with intermediate ejection fraction and preserved ejection fraction

Параметр	СНпФВ (n=22)	СНсФВ (n=49)	p
Эритропоэтин	8,4 (ИКР 3,1; 20,1)	6,4 (ИКР 1,7; 9,4)	0,027
NT-proBNP	685,3 (ИКР 144,3; 2516,7)	196,2 (ИКР 136,2; 959,9)	0,0001
HIF-1	0,07 (ИКР 0,05; 0,09)	0,05 (ИКР 0,04; 0,07)	0,05

p=0,001), однако между уровнем HIF-1 и уровнем гемоглобина взаимосвязи не выявлено (r=0,26, p=0,14).

При изучении качества жизни больных с ХСН отмечались более выраженные нарушения при уходе за собой и привычной деятельности при высоком уровне NT-proBNP (r=0,38, p=0,009), более высокие баллы по шкале старческой астении (r=0,40, p=0,002) также отмечалось повышение депрессии и снижение баллов по визуально-аналоговой шкале (r=0,36, p=0,006 и r=-0,31, p=0,018).

Обсуждение

Распространенность ХБП у больных с ХСН составляет от 18 до 36% [15] и увеличивается с возрастом [16]. В нашем исследовании ХБП наблюдалось у 61,3% больных с ХСН, что, вероятно, связано возрастом больных, включенных в исследование.

Однозначных клинических рекомендаций для практического применения биомаркеров почечного повреждения у больных с ХСН нет [17]. В данном исследовании изучались маркеры миокардиальной и почечной дисфункции, реагирующие на гипоксическую ишемию, которая наблюдается при сердечной недостаточности. Порочный круг при сердечной недостаточности, формирующийся непосредственно за счет повреждение миокарда и активации нейрогуморальных систем, приводит к системному поражению, в том числе, формированию кардиоренального синдрома [18, 19]. В ответ на гипоксию почек достаточно быстро повышается уровень эритропоэтина. Кроме того, концентрация эритропоэтина зависит от HIF-1 – ключевого регулятора транскрипции при гипоксическом повреждении и медиатора кислород-опосредованных репаративных реакций [20, 21]. NT-proBNP – маркер кардиальной и почечной дисфункции, концентрация которого зависит от многих факторов, в том числе и от гипоксии [22].

Наши предыдущие исследования были посвящены изучению миокардиальных и почечных биомаркеров у больных с острой декомпенсацией ХСН. В настоящее исследование вошли больные с отсутствием признаков декомпенсации СН в предыдущие 3 месяца.

Различий в значениях HIF-1 у больных с ХСН с и без ХБП выявлено не было. В единичных исследованиях показана прогностическая значимость HIF-1 у больных с ОДХСН [23]. Кроме того, продемонстрирована связь между уровнем HIF-1 и смертностью, количеством и длительностью госпитализаций больных с ОДХСН [6]. Требуется дальнейшее изучение прогностической возможности биомаркеров миокардиальной и почечной дисфункции при стабильной ХСН.

Наблюдалась корреляция между концентрациями HIF-1 и NT-proBNP. Полученная взаимосвязь сопоставима с результатами зарубежных исследователей и предыдущими результатами, полученными у больных с ОДХСН у больных с ХСН в нашем исследовании [23, 6].

У больных с хроническим кардиоренальным синдромом наблюдалось увеличение показателей NT-proBNP и эритропоэтина. NT-proBNP повышается при хронической болезни почек, что объясняется как наличием миокардиального повреждения в рамках кардиоренального синдрома, так и метаболизмом пептида [24]. При ОДХСН и ХБП уровень NT-proBNP имеет определенное прогностическое значение [25], однако недостаточно ясны практические аспекты использования NT-proBNP при хроническом кардиоренальном синдроме второго типа, особенно у больных, получающих лечение гемодиализом [26]. Относительно невысокий уровень NT-proBNP у наших больных, вероятно, объясняется, тем, что больные были обследованы на фоне лечения в стабильном состоянии.

Препараты эритропоэтина с целью коррекции анемии при хронической болезни почек широко используется. Кроме того, есть данные, говорящие об улучшении показателей качества жизни у больных с анемией при сердечной недостаточности при введении препаратов эритропоэтина [27]. В ряде исследований эритропоэтин рассматривается как маркер почечного повреждения при острой сердечной недостаточности, однако данных в настоящее время недостаточно [28]. При нормальной функции почек в ответ на гипоксию повышается уровень эритропоэтина, при этом, при развитии хронической болезни почек данный ответ может нарушаться в силу различных причин [29]. В группе пациентов с 4-5 стадиями хронической болезни почек и анемией изменяется характер связи между гемоглобином и эритропоэтином [30]. Полученные в нашем исследовании данные, свидетельствуют о сложном характере связи между развитием анемии, гипоксией и уровнями эритропоэтина и HIF-1 при хроническом кардиоренальном синдроме, что требует дальнейшего изучения.

Заключение

HIF-1 при ХСН не связан с функциональным состоянием почек. Больные с хроническим кардиоренальным синдромом имеют более высокие показатели эритропоэтина и NT-proBNP. Характер связи между эритропоэтином и HIF-1 при хроническом кардиоренальном синдроме требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов:
Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ (МК1812.2019.7) 2019 г.

Conflict of interests:
This work was supported by grant MK1812.2019.7, 2019 of the President of RF

Список литературы

1. *Fomin I. V.* Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian journal of cardiology. 2016; 8: 7-13.

[Russian: Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; 8: 7-13.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.

2. *Chen J., Normand S.L., Wang Y. et al.* National and regional trends in heart 2545 failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. JAMA. 2011; 306(15):1669-1678. ISSN 0098-7484.

3. *Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. et al.* Rasprostranennost` xronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti v Evropejskoj chasti Rossijskoj Federaczii – danny`e E`POXA–XSN. Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost`. 2006; 7(3): 112-5. ISSN 1728-4651.

[Russian: Фомин И. В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006; 7(3): 112-5. ISSN 1728-4651].

4. *Porapakkham P., Porapakkham P., Zimmet H. et al.* B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. Arch Intern Med. 2010; 170(6): 507-14. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.35.

5. *Bao L., Chen Y., Lai H-T. et al.* Methylation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1α by G9a/GLP inhibits HIF-1 transcriptional activity and cell migration. Nucleic Acids Research. 2018; 46(13): 6576-91. DOI: 10.1093/nar/gky449.

6. *Efremova E.V., Shutov A.M., Makeeva E.R. et al.* Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) as a biomarker of acute kidney injury in patients with acute decompensation of chronic heart failure. Kardiologiia. 2019; 59(2S): 25-30. DOI: 10.18087/cardio.2533.

[Russian: Ефремова Е.В., Шутов А.М., Макеева Е.Р., и др. Фактор, индуцируемый гипоксией-1 (HIF-1), как биомаркер острого повреждения почек у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2019; 59(2S): 25-30]. DOI: 10.18087/cardio.2533.

7. *Fehr T., Ammann P., Garzoni D. et al.* Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. Kidney Int. 2004; 66(3): 1206-11. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00880.x.

8. *Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016; 37(27): 2129-200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.

9. *Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. et al.* National recommendations. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. Klinicheskaya nefrologiya. 2012; 4: 4-26. ISSN 2414-9322

[Russian: Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Клиническая нефрология. 2012; 4: 4-26. ISSN 2414-9322].

10. *Efremova E.V., Shutov A.M., Sakaeva E.R.* Method for predicting the risk of death in patients with chronic heart failure. Patent for invention. RU 2706975

[Russian: Ефремова Е.В., Шутов А.М., Сакаева Э.Р. Способ прогнозирования риска смерти у больных с хронической сердечной недостаточностью. Патент на изобретение. RU 2706975].

11. *Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al.* Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr. 2006; 7(2): 79-108. DOI: 10.1016/j.euje.2005.12.014.

12. *Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016; 29(4): 277-314. DOI:10.1016/j. echo. 2016.01.011.

13. *Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S. et al.* Validation of a questionnaire for screening senile asthenia syndrome in outpatient practice. Uspexi gerontologii. 2017; 30(2): 236-42. ISSN 1561-9125

[Russian: Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. Успехи геронтологии. 2017;30(2):236-42. ISSN 1561-9125].

14. *Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M.* Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986; 24(1): 67-74. ISSN 0025-7079.

15. *Dimopoulos K., Diller G.P., Koltsida E. et al.* Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease. Circulation 2008; 117 (18): 2320-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.734921.

16. *Tonelli M., Riella M.* Chronic kidney disease and the aging population. Indian J Nephrol. 2014; 24(2): 71-74. DOI:10.4103/0971-4065.127881.

17. *van Veldhuisen D.J., Ruilope L.M., Maisel A.S. et al.* Biomarkers of renal injury and function: diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure. European Heart Journal. 2016; 37(33): 2577-85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv588.

18. *Dunlay S.M., Redfield M.M., Weston S.A. et al.* Hospitalizations after heart failure 2548 diagnosis a community perspective. J Am Coll Cardiol. 2009; 54 (18): 1695-702. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.019.

19. *Ronco C., Haapio C., House A.A. et al.* Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol 2008; 52(19): 1527-39. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.

20. *Nangaku M., Rosenberger C., Heyman S.N. et al.* Regulation of hypoxia-inducible factor in kidney disease. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2013; 40(2): 148-57. DOI: 10.1111/1440-1681.12005.

21. *Gunaratnam L., Bonventre J.V.* HIF in Kidney Disease and Development. Journal of the American Society of Nephrology. 2009; 20(9): 1877-87. DOI: 10.1681/ASN.2008070804.

22. *Schaub J.A., Coca S.G., Moledina D.G. et al.* Amino-terminal Pro-B-type natriuretic peptide for diagnosis and prog-

nosis in patients with renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis. JACC Heart Fail. 2015; 3: 977-89. DOI:10.1016/j.jchf.2015.07.014.

23. *Li G., Lu W., Wu X. et al.* Admission hypoxia-inducible factor 1α levels and in-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure. BMC Cardiovascular Disorders. 2015; 15(1). DOI: 10.1186/s12872-015-0073-6.

24. *Hajjar V., Schreiber M.J.* Does measuring natriuretic peptides have a role in patints with chronic kidney disease? Cleveland clinic journal of medicine. 2009; 76(8): 476-8. DOI: 10.3949/ccjm.76a.08065.

25. *Park S., Cho G-Y., Kim S.G. et al.* Brain natriuretic peptide levels have diagnostic and prognostic capability for cardiorenal syndrome type 4 in intensive care unit patients. Critical Care. 2009; 13(3): R70 DOI: 10.1186/cc7878.

26. *Rudenko T.E., Kutyrina I.M., Vasilyeva M.P.* Natriuretic peptides: diagnostic and prognostic values in chronic kidney disease. Klinicheskaya nefrologiya. 2013;2:5-10. ISSN 2414-9322

[Russian: Руденко Т.Е., Кутырина И.М., Васильева М.П. Натрийуретические пептиды: диагностическое и прогностическое значения при хронической болезни почек. Клиническая нефрология. 2013; 2: 5-10. ISSN 2414-9322].

27. *Arcasoy M.O.* The non-haematopoietic biological effects of erythropoietin. Br J Haematol. 2008; 141(1): 14-31. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07014.x.

28. *Steg P.G., Dabbous O.H., Feldman L.J., et al.* Determinants and Prognostic Impact of Heart Failure Complicating Acute Coronary Syndromes: Observations From the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Circulation. 2004; 109(4): 494-9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000109691.16944.DA.

29. *Cernaro V., Coppolino G., Visconti L. et al.* Erythropoiesis and chronic kidney disease-related anemia: From physiology to new therapeutic advancements. Med Res Rev. 2019; 39(2): 427-60. DOI: 10.1002/med.21527.

30. *Artunc F., Risler T.* Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2007; 22(10): 2900-8. DOI: 10.1093/ndt/gfm316.

Дата получения статьи: 02.03.2020

Дата принятия к печати: 05.05.2020

Submitted: 02.03.2020

Accepted: 05.05.2020