

DOI: 10.28996/2618-9801-2022-2-357-365

# Прогностические биомаркеры при хроническом кардиоренальном синдроме у пациентов старшей возрастной группы

Е.В. Ефремова, А.М. Шутов

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

Для цитирования: Ефремова Е.В., Шутов А.М. Прогностические биомаркеры при хроническом кардиоренальном синдроме у пациентов старшей возрастной группы. Нефрология и диализ. 2022; 24(2):357-365. doi: 10.28996/2618-9801-2022-2-357-365

## Predictive biomarkers in elderly patients with chronic cardiorenal syndrome

E.V. Efremova, A.M. Shutov

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

For citation: Efremova E.V., Shutov A.M. Predictive biomarkers in elderly patients with chronic cardiorenal syndrome. Nephrology and Dialysis. 2022; 24(2):357-365. doi: 10.28996/2618-9801-2022-2-357-365

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, эритропоэтин, фактор, индуцируемый гипоксией-1, интерлейкин-6, индекс гипоксии, почечный фенотип хронической сердечной недостаточности

### Резюме

Наличие хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) негативно влияет на прогноз, при этом степень тяжести как ХСН, так и ХБП различна.

**Цель:** изучить прогностическую значимость биомаркеров гипоксии, миокардиального стресса и воспаления у пациентов с хроническим кардиоренальным синдромом старшей возрастной группы.

**Материалы и методы:** обследовано 80 пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН (48 женщин, средний возраст  $70,7 \pm 8,7$  лет). ХСН диагностировали в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ХСН ОССН, РКО (2016). ХБП диагностировали согласно критериям KDIGO (2012). Были оценены биомаркеры миокардиальной и почечной дисфункции и гипоксии: N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа (NT-proBNP), цистатин С, фактор, индуцируемый гипоксией-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), эндогенный эритропоэтин (ЭПО). Для анализа провоспалительного статуса в сыворотке крови исследовались интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-18. Период наблюдения составил 12 месяцев, первичная конечная точка – общая смертность.

**Результаты:** биомаркеры гипоксии (ЭПО, HIF-1 $\alpha$ , в том числе, скорректированные на гемоглобин и индекс гипоксии), NT-proBNP, цистатин С, интерлейкин-6 были значительно выше в группе умерших пациентов с ХСН, чем выживших. ХБП диагностирована у 49 (61,3%) пациентов с ХСН. Пациенты с хроническим кардиоренальным синдромом имели более высокие показатели ЭПО (в том числе скорректированного на гемоглобин), NT-proBNP, цистатина С и ИЛ-6, что не отмечалось для других изученных биомаркеров. При проведении регрессионного анализа Кокса (математическая модель  $\chi^2=30,7$ ,  $p=0,0002$ ) и многофакторного метода деревьев решений (математическая модель  $\chi^2=36,8$ ,  $p<0,0001$ ) для оценки годовой летальности у пациентов с ХСН эЭПО ( $>16,9$  мМЕ/мл) независимо от возраста, других клинических факторов и биомаркеров оказывал значимое влияние на прогноз. При ХБП снижается продукция эритропоэтина, что является ключевым фактором

Адрес для переписки: Ефремова Елена Владимировна  
e-mail: lena\_1953@mail.ru

Corresponding author: Dr. Elena Efremova  
e-mail: lena\_1953@mail.ru

в развитии анемии, но гипоксия, вызванная ХСН, дополнительно стимулирует продукцию ЭПО. Вероятно, в связи с этим, мы не наблюдали низкого уровня ЭПО у обследованных пациентов с хроническим кардиоренальным синдромом.

**Выводы:** при использовании прогностической модели с использованием биомаркеров миокардиальной и почечной дисфункции, гипоксии и воспаления, эндогенный эритропоэтин имел преимущество, что указывает на определяющую роль гипоксии, а не только миокардиального стресса, в прогнозе пациентов с хроническим кардиоренальным синдромом.

### Abstract

**Aim.** The presence of chronic kidney disease (CKD) in patients with chronic heart failure (CHF) negatively affects the prognosis, while the severity of both CHF and CKD is different.

This study aimed to investigate the prognostic value of biomarkers of hypoxia, myocardial stress, and inflammation in patients with the chronic cardiorenal syndrome (CCS).

**Materials and methods.** This study includes 80 patients over 60 years old with CHF (48 F, mean age  $70.7 \pm 8.7$ ). CHF was diagnosed according to the Guidelines for the diagnosis and treatment of CHF (OSSN, RKO, 2016). CKD was diagnosed and classified according to the KDIGO guidelines (2012). Biomarkers of myocardial and kidney dysfunction and hypoxia were evaluated: N-terminal propeptide of type B natriuretic hormone (NT-proBNP), cystatin C, hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), endogenous erythropoietin (EPO). To analyze the pro-inflammatory status in the blood serum, interleukin (IL)-6, IL-8, and IL-18 were studied. The follow-up period was 12 months, the primary endpoint was total mortality.

**Results.** Biomarkers of hypoxia (EPO, HIF-1 $\alpha$ , including those corrected for hemoglobin and hypoxia index), NT-proBNP, cystatin C, and IL-6 were significantly higher in the group of deceased patients with CHF than in survivors. CKD was diagnosed in 49 (61.3%) patients with CHF. Patients with CCS had higher levels of eEPO (including those corrected for hemoglobin), NT-proBNP, cystatin C and IL-6, which was not observed for other studied biomarkers. When performing Cox regression analysis (mathematical model  $\chi^2=30.7$ ,  $p=0.0002$ ) and multivariate decision trees (mathematical model  $\chi^2=36.8$ ,  $p<0.0001$ ) to estimate prognosis in patients with CHF, serum EPO ( $>16,9$  mIU/ml), regardless of age, other clinical factors and biomarkers, had a significant impact on annual mortality. In CKD, erythropoietin production decreases, which is a key factor in the development of anemia, but hypoxia caused by CHF additionally stimulates the production of EPO, probably in this regard, we did not observe a low level of EPO in the examined patients with CCS.

**Conclusion.** EPO had a prognostic advantage in a predictive model with biomarkers of myocardial and renal dysfunction, hypoxia, and inflammation, which indicates a determining role of hypoxia, and not only myocardial stress, in the prognosis of patients with CCS.

**Key words:** chronic heart failure, chronic kidney disease, erythropoietin, hypoxia-1-inducible factor, interleukin-6, hypoxia index, renal phenotype of chronic heart failure

### Введение

Распространенность хронической болезни почек в общей популяции увеличивается с возрастом и сопоставима с распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [1-3]. Значение хронической болезни почек (ХБП) у пациентов пожилого и старческого возраста недооценивается и нередко рассматривается как связанное с возрастом снижение функции почек [3, 4]. Изучение кардиоренальных взаимоотношений является актуальным направлением в клинике внутренних болезней [5, 6]. При хронической сердечной недостаточности (ХСН) наличие ХБП негативно влияет на прогноз [2, 3, 7, 8], выделен хронический кардиоренальный синдром [5], при этом тяжесть как ХСН, так и ХБП различны, что затрудняет оценку прогноза. Кроме того, при кардиоренальном синдроме не всегда возможно установить, что впервые возникло у пациента: ХСН или ХБП, т.е., что явилось причиной, а что следствием [9].

При хроническом кардиоренальном синдроме установлена роль воспаления, миокардиального стресса, обсуждается значение гипоксии, при этом прогностическая ценность биомаркеров гипоксии, миокардиального стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции требует уточнения [6, 10]. Принимая во внимание неоднозначность и многофакторность биомаркеров, использование комбинации биомаркеров для оценки прогноза при хроническом кардиоренальном синдроме является перспективным [10].

Цель данной работы – изучить прогностическую значимость биомаркеров гипоксии, миокардиального стресса и воспаления у пациентов с хроническим кардиоренальным синдромом старшей возрастной группы.

### Материалы и методы

Обследовано 80 пациентов (48 женщин и 32 мужчины, средний возраст  $70,7 \pm 8,7$  лет), наблюдаю-

щихся в ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучкалова». Работа представляет собой открытое проспективное когортное исследование методом сплошной выборки. Критерии включения: возраст 60 лет и старше, хроническая сердечная недостаточность, наличие добровольного информированного согласия на исследование. Критериями исключения из исследования являлись: возраст менее 60 лет, острая сердечно-сосудистая патология (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, декомпенсация сердечной недостаточности, острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до включения в исследование); стадия хронической болезни почек, требующая заместительной почечной терапии, клинически выраженная печеночная недостаточность, острые инфекционные заболевания и/или обострение хронических, психические расстройства, выраженные когнитивные расстройства, затрудняющие проведение исследования, отсутствие добровольного информированного согласия на исследование. В исследование не включали пациентов, которые получали препараты стимулирующие эритропоэз, в том числе ингибиторы пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора (HIF-PHI). Срок проспективного наблюдения составил 12 месяцев. В качестве первичной конечной точки оценивалась только общая смертность, так как не у всех пациентов причина смерти была подтверждена результатами патологоанатомического исследования.

ХБП диагностировали согласно Национальным рекомендациям «Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению» (Научное общество нефрологов России, 2012), действующими на момент проведения исследования [2]. При анализе результатов работы учитывались Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек» (Ассоциация нефрологов России, 2021) [3].

Расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) определяли, используя уравнение СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, модификация 2011). Так как речь идет о кардиоренальном синдроме (КРС) второго типа [5] (недостаточность одного органа приводит к недостаточности другого) в группу пациентов с ХСН включали пациентов с ХБП, начиная с 3а стадии (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Диагностика сердечно-сосудистой патологии проводилась в соответствии с действующими на момент исследования отечественными и зарубежными рекомендациями.

У всех пациентов 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.), при подготовке публикации учитывались клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности, одобренные Минздравом РФ (2020 г.) [7, 12]. Для оценки функционального статуса пациентов использовали тест с шестиминутной ходьбой. ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) (СНсФВ) диагностировали на основании наличия симптомов и признаков сердечной недостаточности в сочетании с ФВ левого желудочка (ЛЖ)  $\geq 50\%$  и повышении уровня NT-proBNP > 125 пг/мл и наличии одного из дополнительных критериев (гипертрофия ЛЖ и/или расширение левого предсердия; диастолическая дисфункция) [12]. Все пациенты получали медикаментозную терапию ХСН согласно рекомендациям с учетом особенностей, обусловленных коморбидной патологией.

Коморбидность пациентов оценивали с помощью модифицированного индекса коморбидности Чарлсон (патент № RU 2706975 C1) [13].

Всем пациентам было проведено общеклиническое и лабораторное обследование, электрокардиография (ЭКГ) в 12 общепринятых отведениях, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) согласно Рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца [14]. Иммуноферментный анализ выполнялся в Химико-аналитической лаборатории ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Для определения биомаркеров миокардиальной и почечной дисфункции в сыворотке крови оценивали: фактор, индуцируемый гипоксией-1 $\alpha$  (Hypoxia Inducible Factor 1, Alpha – HIF-1 $\alpha$ ); N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа (NT-proBNP); эндогенный эритропоэтин (ЭПО); цистатин С. Для анализа провоспалительного статуса в сыворотке крови исследовались: интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-18. Рассчитывали индекс гипоксии (отношение эндогенного эритропоэтина к HIF-1 $\alpha$ ; справка приоритета № 2021110399 от 15.04.21), проводили коррекцию показателя на гемоглобин.

Клиническая характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью представлена в Таблице 1.

Статистический анализ проводился с использованием программных пакетов «IBM SPSS Statistics версия 23» (IBM, США). Характер распределения данных оценивали с помощью W-критерия Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk's W test). В зависимости от результата анализа данные представлены как  $M \pm SD$ , где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение (при нормальном распределении), либо Me (IQR), где Me – медиана, IQR – интерквартильный размах: 25 перцентиль – 75 перцентиль (при распределении, отличном от нормального). Для

Таблица 1 | Table 1

**Клиническая характеристика пациентов  
с хронической сердечной недостаточностью**  
Clinical characteristics of patients with chronic heart failure

Параметры	Пациенты с ХСН (n=80)
Причины ХСН, n (%)	
ИБС в сочетании с артериальной гипертензией	80 (100)
ФК ХСН, n (%)	
II	28 (35)
III	48 (60)
IV	4 (5)
По фракции выброса ЛЖ, n (%)	
ХСН с низкой ФВ (менее 40%) (СНнФВ)	9 (11,3)
ХСН с промежуточной ФВ (от 40% до 49%) (СНпФВ)	22 (27,5)
ХСН с сохраненной ФВ (50% и более) (СНсФВ)	49 (61,3)
Средний результат теста с 6-минутной ходьбой (Me (IQR), м)	330 (290; 390)
ШОКС (Me(IQR), баллы)	4 (4; 7)
Артериальная гипертензия, n (%)	80 (100)
ИБС, n (%)	80 (100)
Инфаркт миокарда в анамнезе	20 (25)
Фибрилляция предсердий (по анамнезу), (n, %) в то числе, постоянная форма, (n, %)	41 (51,3) 21 (26,3)
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	13 (16,3)
ОНМК в анамнезе, (n, %)	11 (13,8)
Модифицированный индекс коморбидности Чарлсон, (Me (IQR), баллы)	6 (4; 8)
Гемоглобин (Me (IQR), г/л)	136 (118; 149)
Креатинин (Me (IQR), мкмоль/л)	129,6 (113,1; 138,2)
Цистатин С (Me (IQR), мг/л)	1,01 (0,79; 1,42)
рСКФ (Me (IQR), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	58,4 (47,4; 64,5)
NT-proBNP (Me (IQR), пг/мл)	229,0 (136,1; 1205,9)
ЭПО (Me (IQR), мМЕ/мл)	6,93 (2,02; 11,6)
ЭПО, скорректированный на гемоглобин (Me (IQR), мМЕ/мл)	5,82 (1,73; 10,53)
Индекс гипоксии (Me (IQR), мМЕ/нг)	90,5 (34,9; 176,8)
HIF-1 $\alpha$ , (Me (IQR), нг/мл)	0,06 (0,05; 0,08)
HIF-1 $\alpha$ , скорректированный на гемоглобин (Me (IQR), нг/мл)	0,06 (0,04; 0,08)
Интерлейкин-8 (Me (IQR), пг/мл)	10,8 (8,2; 17,3)
Интерлейкин-18 (Me (IQR), пг/мл)	254,3 (209,3; 355,1)
Интерлейкин-6 (Me (IQR), пг/мл)	10,2 (6,4; 21,3)

Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение кровообращения, ЛЖ – левый желудочек, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ШОКС – Шкала Оценки Клинического Состояния пациентов, NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа, индекс гипоксии – отношение эндогенного эритропоэтина к фактору, индуцируемому гипоксией-1 $\alpha$ , ЭПО – эндогенный эритропоэтин, HIF-1 $\alpha$  – фактор, индуцируемый гипоксией-1 $\alpha$ .

Notes: CAD – coronary artery disease, LV – left ventricle, eGFR – estimated glomerular filtration rate, EF – ejection fraction, FC – functional class, CKD – chronic kidney disease, CHF – chronic heart failure, SHOKS – Patient Clinical Condition Assessment Scale, NT-proBNP – N-terminal propeptide of type B natriuretic hormone, hypoxia index – the ratio of endogenous erythropoietin to the factor induced by hypoxia-1 $\alpha$ , EPO – endogenous erythropoietin, HIF-1 $\alpha$  – the factor induced by hypoxia-1 $\alpha$ .

сравнения групп использовали t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U test) (при распределении, отличном от нормального). Анализ категориальных данных проводился с использованием критерия хи-квадрата и точного критерия Фишера (при малой выборке). Проводился корреляционный анализ (Пирсона или Спирмена в зависимости от распределения признаков). Для оценки точности диагностического метода использовался ROC-анализ, для прогнозирования вероятности развития события – логистический регрессионный анализ. Для анализа выживаемости использовался метод Каплана-Мейера и регрессионная модель Кокса. Для определения многомерных зависимостей между признаками применялся многофакторный регрессионный анализ с использованием множественной логистической регрессии и метода деревьев решений. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Хроническая болезнь почек наблюдалась у 49 (61,3%) пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью: 3а стадия наблюдалась у 36 (45%), 3б – у 10 (12,5%), 4 стадия – у 3 (3,8%) пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН. Структурные изменения почек наблюдались у 10 (12,5%) пациентов, альбуминурия/протеинурия – у 15 (18,6%).

Пациенты с хроническим кардиоренальным синдромом имели более высокие показатели ЭПО (в том числе скорректированного на гемоглобин), NT-proBNP, цистатина С и ИЛ-6, что не отмечалось для других изученных биомаркеров (Табл. 2).

Наблюдалась слабая положительная связь между показателями HIF-1 $\alpha$  и NT-proBNP ( $r=0,25$ ,  $p=0,024$ ) и цистатином С ( $r=0,25$ ,  $p=0,027$ ). В то же время не выявлено взаимосвязи HIF-1 $\alpha$  с рСКФ ( $r=-0,05$ ,  $p=0,64$ ) и ЭПО ( $r=0,16$ ,  $p=0,15$ ). Прямая взаимосвязь определялась между показателями ЭПО и NT-proBNP ( $r=0,36$ ,  $p=0,001$ ), ЭПО и цистатина С ( $r=0,71$ ,  $p<0,001$ ). Однако значимых корреляций индекса гипоксии с NT-proBNP ( $r=0,21$ ,  $p=0,06$ ) с цистатином С ( $r=0,004$ ,  $p=0,96$ ) не выявлено. Наблюдалась значимая прямая связь между ИЛ-6 и NT-proBNP

Таблица 2 | Table 2

**Биомаркеры при ХСН в зависимости от наличия ХБП у пациентов пожилого и старческого возраста**  
 Biomarkers in CHF depending on the presence of CKD in elderly and senile patients

Параметр, Ме(IQR)	Пациенты с ХСН и ХБП (n=49)	Пациенты с ХСН без ХБП (n=31)	p
<b>Биомаркеры миокардиальной и почечной дисфункции</b>			
NT-proBNP, пг/мл	734,3 (163,2; 1420,5)	134,3 (134; 232,5)	0,002
Цистатин С, мг/л	1,26 (0,93; 1,62)	0,86 (0,7; 1,2)	0,003
<b>Биомаркеры гипоксии</b>			
HIF-1 $\alpha$ , нг/мл	0,06 (0,04; 0,08)	0,05 (0,04; 0,07)	0,7
HIF-1 $\alpha$ , кор. Hb, нг/мл	0,06 (0,04; 0,07)	0,05 (0,04; 0,07)	0,6
ЭПО, мМЕ/мл	8,2 (2,4; 16,5)	4,9 (1,9; 7,9)	0,02
ЭПО, кор. Hb, мМЕ/мл	6,7 (1,6; 15,2)	3,8 (1,8; 7,4)	0,04
Индекс гипоксии, мМЕ/нг	137,8 (36,3; 261,6)	66,5 (30,1; 121,7)	0,03
<b>Провоспалительные биомаркеры</b>			
Интерлейкин-8 (Ме (IQR), пг/мл)	14,1 (8,4; 32,9)	8,1 (4,7; 11,3)	0,0005
Интерлейкин-18 (Ме (IQR), пг/мл)	11,1 (8,3; 18,6)	10,1 (8,1; 15,1)	0,42
Интерлейкин-6 (Ме (IQR), пг/мл)	238,1 (211,7; 317,2)	259,3 (196,1; 388,6)	0,79

Примечания: ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа, индекс гипоксии – отношение эндогенного эритропоэтина к фактору, индуцируемому гипоксией-1 $\alpha$ , ЭПО – эндогенный эритропоэтин, HIF-1 $\alpha$  – фактор, индуцируемый гипоксией-1 $\alpha$ .

Notes: CKD – chronic kidney disease, CHF – chronic heart failure, NT-proBNP – N-terminal propeptide of type B natriuretic hormone, hypoxia index – the ratio of endogenous erythropoietin to the factor induced by hypoxia-1 $\alpha$ , EPO – endogenous erythropoietin, HIF-1 $\alpha$  – factor induced by hypoxia-1 $\alpha$ .

Таблица 3 | Table 3

**Значения биомаркеров у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН в зависимости от выживаемости в течение года**  
 Values of biomarkers in elderly and senile patients with CHF, depending on the survival rate during the year

Параметры, Ме(IQR)	Пациенты выжившие (n=64)	Пациенты умершие (n=16)	p
NT-proBNP, пг/мл	162,1 (135,0; 930,7)	1126,3 (551,8; 2750,0)	<0,0001
ЭПО, мМЕ/мл	5,76 (1,71; 8,85)	16,92 (5,43; 64,57)	0,0004
HIF-1 $\alpha$ , нг/мл	0,05 (0,04; 0,07)	0,08 (0,06; 0,11)	0,01
ЭПО, кор. Hb, мМЕ/мл	42,4 (12,5; 68,7)	114,9 (32,3; 304,1)	0,0004
HIF-1 $\alpha$ , кор. Hb, нг/мл	0,059 (0,045; 0,082)	0,086 (0,062; 0,115)	0,0002
Индекс гипоксии, мМЕ/нг	74,1 (32,5; 158,8)	157,1 (75,4; 464,2)	0,0004
Интерлейкин-8 (Ме (IQR), пг/мл)	12,8 (7,4; 27,1)	10,6 (8,2; 15,6)	0,49
Интерлейкин-18 (Ме (IQR), пг/мл)	284,8 (216,9; 542,7)	252,6 (206,9; 337,9)	0,21
Интерлейкин-6 (Ме (IQR), пг/мл)	10,1 (5,8; 15,9)	31,1 (9,2; 37,2)	0,005

Примечания: NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа, индекс гипоксии – отношение эндогенного эритропоэтина к фактору, индуцируемому гипоксией-1 $\alpha$ , ЭПО – эндогенный эритропоэтин, HIF-1 $\alpha$  – фактор, индуцируемый гипоксией-1 $\alpha$ .

Notes: NT-proBNP – N-terminal propeptide of type B natriuretic hormone, hypoxia index – the ratio of endogenous erythropoietin to the factor induced by hypoxia-1 $\alpha$ , EPO – endogenous erythropoietin, HIF-1 $\alpha$  – factor induced by hypoxia-1 $\alpha$ .

( $r=0,53$ ,  $p<0,0001$ ). Обращает внимание значимая связь между ИЛ-6 и биомаркерами гипоксии: ЭПО ( $r=0,47$ ,  $p<0,0001$ ), индексом гипоксии ( $r=0,38$ ,  $p=0,0005$ ). Обратная взаимосвязь выявлена между ИЛ-6 и рСКФ ( $r=-0,42$ ,  $p=0,0001$ ).

За время наблюдения умерло 16 (20%) пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН ( $n=80$ ). Учитывая отсутствие данных о причине смерти у части пациентов, сердечно-сосудистая смертность не анализировалась. (Табл. 3).

Биомаркеры гипоксии (ЭПО, HIF-1 $\alpha$ , в том числе, скорректированные на гемоглобин и индекс гипоксии), миокардиального стресса (NT-proBNP), провоспалительный интерлейкин-6 были значи-

тельно выше в группе умерших пациентов с ХСН, чем выживших.

При проведении регрессионного анализа Кокса была получена математическая модель ( $\chi^2=30,7$ ,  $p=0,0002$ ), с достаточной степенью надежности позволяющая оценить влияние отдельных параметров на выживаемость пациентов в течение года (Табл. 4).

Отрезные точки для оценки прогностической значимости биомаркеров были получены по результатам проведенного ROC-анализа: ЭПО >16,19 мМЕ/мл (чувствительность 56,2%, специфичность 93,7%, AUC 0,79,  $p<0,0001$ ); NT-proBNP >232,5 пг/мл (чувствительность 94%, специфичность 63%, AUC 0,82,  $p=0,0001$ ).

Таблица 4 | Table 4

Результаты регрессионного анализа Кокса по оценке влияния клинических параметров и биомаркеров на общую смертность пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН

Results of Cox regression analysis to assess the effect of clinical parameters and biomarkers on the overall mortality of elderly and senile patients with CHF

Независимые переменные	БЕТА	Стандартная ошибка БЕТА	ОР	ДИ	р
Пол	0,093	0,583	0,91	0,29-2,85	0,71
Тест шестиминутной ходьбы, м	0,005	0,005	0,99	0,98-1,00	0,27
ЭПО, мМЕ/мл	1,184	0,567	3,27	1,08-9,91	0,03
NT-proBNP, пг/мл	1,823	1,164	6,23	0,64-60,6	0,12
HIF-1 $\alpha$ , кор. Hb, нг/мл	1,160	0,685	3,19	0,83-12,2	0,09
ИЛ-6, пг/мл	0,003	0,004	1,00	0,98-1,01	0,52
ФВ ЛЖ, %	0,008	0,025	0,99	0,94-1,04	0,72
ИК Чарлсон, баллы	0,048	0,138	0,95	0,73- 1,25	0,73

Примечания. ДИ – доверительный интервал, ИК Чарлсон – модифицированный ИК Чарлсон с учетом возраста, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ОР – относительный риск, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, HIF-1 $\alpha$ , кор. Hb – фактор, индуцируемый гипоксией-1 $\alpha$ , скорректированный на гемоглобин, NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа.

Notes. CI – confidence interval, IC Charlson – modified IC Charlson taking into account age, IL-6 – interleukin-6, HR – hazard ratio, LVEF – left ventricular ejection fraction, CHF – chronic heart failure, HIF-1 $\alpha$ , cor. Hb – factor induced by hypoxia-1 $\alpha$ , corrected for hemoglobin, NT-proBNP – N-terminal propeptide of type B natriuretic hormone.

При использовании многофакторного метода деревьев решений была получена математическая модель ( $\chi^2=36,8$ ,  $p<0,0001$ ) для оценки смертности в течение года у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН (Рис. 1).

Из представленной модели следует, что у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН при наличии ЭПО менее 16,19 мМЕ/мл неблагоприятным прогностическим фактором является NT-proBNP более 232,5 пг/мл. Устойчивость модели была подтверждена кросс-проверкой и использованием ROC-анализа (чувствительность – 67,1%; специфичность – 92,3% (AUC=0,87);  $p=0,0015$ ).

### Обсуждение

Анемия при ХБП и ХСН является независимым предиктором смертности, приводит к снижению ка-

чества жизни и повторным госпитализациям [15, 16]. Гипоксии в настоящее время уделяется особое внимание, при ХБП ответ почки на гипоксию неадекватный, кроме того, выявляется неоднородность оксигенации паренхимы почек [17].

HIF-1 $\alpha$  является ключевым медиатором регуляции ответа на гипоксию, вырабатывается преимущественно в почках и влияет на эритропоэз [18]. По данным литературы, ЭПО у пациентов с хроническим кардиоренальным синдромом не всегда снижается, наблюдается прямая корреляция с функциональным классом ХСН и уровнем NT-proBNP [19]. По данным нашего исследования, не получено значимой связи с функциональным состоянием почек сывороточного уровня HIF-1 $\alpha$  (в том числе, скорректированного на гемоглобин) у пациентов пожилого и старческого возраста с хроническим кардиоренальным синдромом.

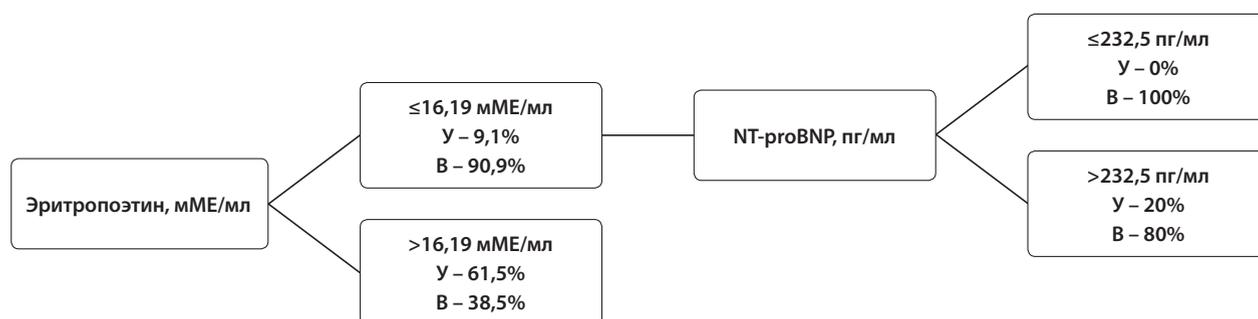


Рис. 1. Модель прогноза годовой летальности у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН

Примечания. NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа, Y – умершие, B – выжившие, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Fig. 1. Model for predicting annual mortality in elderly and senile patients with CHF

Notes. NT-proBNP – N-terminal propeptide of type B natriuretic hormone, Y – deceased, B – survivors, CHF – chronic heart failure

В нашем исследовании выбор HIF-1 $\alpha$  обусловлен его ключевой ролью в качестве регулятора ответа на гипоксию, влияния на эритропоэз и на образование ЭПО в почках. Поскольку гипоксия обусловлена ХСН, а выработка ЭПО зависит в значительной степени от ХБП, были выбраны два параметра – HIF-1 $\alpha$  и ЭПО, а также их отношение – индекс гипоксии. Обращает внимание, что BNP и NT-pro-BNP часто повышаются у пациентов с ХБП [11, 20]. По данным нашей работы, пациенты пожилого и старческого возраста с ХСН при наличии ХБП имеют более высокие показатели эндогенного эритропоэтина (в том числе скорректированного на гемоглобин), NT-proBNP и индекса гипоксии, чем пациенты без ХБП. При ХБП выработка эритропоэтина снижается, что является ключевым фактором развития анемии, однако гипоксия, обусловленная ХСН дополнительно стимулирует выработку ЭПО, вероятно, в этой связи мы не наблюдали низкого уровня ЭПО у обследованных пациентов с хроническим кардиоренальным синдромом.

Другим важным моментом действия HIF при ХБП является регуляция как врожденного, так и гуморального иммунитета, и подавление воспаления как одного из факторов риска развития ХБП [21]. Обращает внимание обнаруженная нами значимая прямая связь между провоспалительным цитокином ИЛ-6 и биомаркерами гипоксии (ЭПО и индексом гипоксии).

Хроническое воспаление также является фактором риска прогрессирования ХБП и неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза [2, 3]. По данным литературы, сывороточные уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, ИЛ-6 значительно увеличены у пациентов с ХБП по сравнению со здоровой популяцией [22, 23].

По нашим данным наблюдались более высокие значения только интерлейкина-6 у пациентов с ХСН при наличии ХБП. Кроме того, определялась значимая обратная связь между рСКФ и ИЛ-6, что не прослеживается для других изученных провоспалительных биомаркеров (ИЛ-8, ИЛ-18).

Интерлейкин-6 взаимодействует с различными клетками почечной ткани, включая подоциты, мезангиальные клетки, эндотелиальные и эпителиальные клетки канальцев, участвуя в патогенезе как аутоиммунных заболеваний почек, так в развитии ОПП и прогрессировании ХБП [22, 24]. Высокий уровень ИЛ-6 при наличии терминальной ХБП также обусловлен стимуляцией воспалительной реакции при проведении заместительной почечной терапии. Негативное влияние ИЛ-6 на течение ХБП связано как с усугублением повреждения почечной ткани, так и сердечно-сосудистыми осложнениями, развитием эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [25, 26].

Данные наших предыдущих исследований продемонстрировали прогностические возможности эндогенного эритропоэтина у пациентов с ХСН [27]. По результатам настоящего исследования оказалось,

что биомаркеры миокардиальной и почечной дисфункций, гипоксии (ЭПО, HIF-1 $\alpha$ , индекс гипоксии), интерлейкин-6 позволяют оценить прогноз пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью. При проведении поэтапного математического моделирования ЭПО имел преимущество, в том числе, перед общепринятым биомаркером миокардиального стресса NT-proBNP. Использование полученных результатов рационально именно в категории пациентов пожилого и старческого возраста с хроническим кардиоренальным синдромом, для которых крайне важно использование пациентоориентированного подхода, учитывающего цели пациента. Для категории хронического кардиоренального синдрома крайне важно оценить прогноз у пациентов с высокой коморбидностью, использование биомаркеров гипоксии позволит более точно оценить годовую летальность и сформировать совместные с пациентом цели лечения.

### Заключение

При использовании прогностической модели с использованием биомаркеров миокардиальной и почечной дисфункции, гипоксии и воспаления, ЭПО имел преимущество, что указывает на важную роль гипоксии, а не только миокардиального стресса, в прогнозе пациентов с хроническим кардиоренальным синдромом. Низкий уровень ЭПО и низкий уровень NT-proBNP свидетельствуют о благоприятном прогнозе в течение года наблюдения у пациентов пожилого и старческого возраста с хроническим кардиоренальным синдромом.

*Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interests.*

*Работа выполнена при поддержке стипендии Президента РФ (СП-3798.2022.4) 2022 г.*

*The work was supported by a stipend of the President of Russian Federation, grant СП-3798.2022.4*

#### **Вклад авторов:**

*Ефремова Е.В.: сбор и обработка статистических данных, написание основного текста статьи, формирование выводов*

*Шутов А.М.: сбор и обработка статистических данных, написание основного текста статьи, формирование выводов*

#### **Author Contribution:**

*All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication*

*Efremova E.V.: collection and processing of statistical data, writing the main text of the article, drawing conclusions*

*Shutov A.M.: collection and processing of statistical data, writing the main text of the article, drawing conclusions*

### Список литературы

1. United Nations General Assembly. Political declaration of the 3rd High-Level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-Communicable Diseases: resolution (2018) / UN. General Assembly. High-Level Meeting of Heads of State and Government on the Prevention and Control of Non-Communicable Diseases. New York; 2018: 7 p.

2. *Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А.* Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Нефрология. 2012; 16(1): 89-115.

*Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A.* National recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. Nephrology. 2012; 16 (1): 89-115.

3. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек». Ассоциация нефрологов России. 2021: 233с.

Clinical guidelines «Chronic kidney disease». Association of Nephrologists of Russia. 2021: 233p.

4. *Stevens L.A., Li S., Wang C. et al.* Prevalence of CKD and Comorbid Illness in Elderly Patients in the United States: Results From the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). Am J Kidney Dis. 2010; 55(302): S23-S33. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.09.035.

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

6. *Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Багманова Н.Х. и др.* Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сахарного диабета: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. Российский кардиологический журнал 2018; 2(154): 91-101. doi: 10.15829/1560-4071-2018-2-91-101.

*Kobalava Zh.D., Villevalde S.V., Bagmanova N.Kh. et al.* The prevalence of chronic kidney disease markers in arterial hypertension patients and relation with diabetes: results of epidemiological study khronograph. Russ J Cardiol 2018; 2(154): 91-101. doi: 10.15829/1560-4071-2018-2-91-101.

7. Клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности, одобренные Научно-практическим Советом Минздрава РФ. 2020: 183с.

Clinical guidelines for chronic heart failure, approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020: 183p.

8. *Samson R., Jaiswal A., Ennezat P.V. et al.* Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Journal of the American Heart Association. 2016; 5:e002477. doi: 10.1161/JAHA.115.002477.

9. *Шугов А.М., Серов В.А.* Кардиоренальный и рена-

кардиальный синдромы. Нефрология. 2009; 13(4): 59-63. ISSN 1561-6274. doi: 10.24884/1561-6274-2009-13-4-59-63.

*Shutov A.M., Serov V.A.* Cardiorenal and renocardial syndromes. Nephrologiya. 2009; 13(4): 59-63. ISSN 1561-6274. doi: 10.24884/1561-6274-2009-13-4-59-63.

10. *Welsh P., Kou L., Yu C. et al.* Prognostic importance of emerging cardiac, inflammatory, and renal biomarkers in chronic heart failure patients with reduced ejection fraction and anaemia: RED-HF study. European Journal of Heart Failure. 2018; 20(2): 268-277. doi: 10.1002/ehf.988.

11. *Braunwald E.* Biomarkers in heart failure. N Engl J Med. 2008; 358(20): 2148-59. doi: 10.1056/NEJMra0800239.

12. *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.

13. *Ефремова Е.В., Шугов А.М., Сакаева Э.Р.* Способ прогнозирования риска смерти больных с хронической сердечной недостаточностью. Патент на изобретение RU 2706975 C1, 21.11.2019. Заявка № 2018132321 от 10.09.2018.

*Efremova E.V., Shutov A.M., Sakaeva E.R.* A method for predicting the risk of death in patients with chronic heart failure. Patent for invention RU 2706975 C1, 11/21/2019. Application No. 2018132321 dated 09/10/2018.

14. *Lang R.M., Badano L. P., Mor-Avi V. et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015; 28 (1): 1-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

15. *Kutub F., Wang S., Desai C. et al.* Anemia of chronic kidney disease. Dis Mon. 2015; 61(10): 421-4. doi: 10.1016/j.disamonth.2015.08.002.

16. *McCullough P. A.* Anemia of cardiorenal syndrome. Kidney Int Suppl. 2021; 11(1): 35-45. doi: 10.1016/j.kisu.2020.12.001.

17. *Hirakawa Y., Tanaka T., Nangaku M.* Renal Hypoxia in CKD. Pathophysiology and Detecting Methods. Front Physiol. 2017; 8: 99. doi: 10.3389/fphys.2017.00099.

18. *Semenza G. L.* Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. Annu Rev Pathol. 2014; 9: 47-71. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104720.

19. *Olmos G., Muñoz-Félix J. M., Mora I. et al.* Impaired erythropoietin synthesis in chronic kidney disease is caused by alterations in extracellular matrix composition. J Cell Mol Med. 2018; 22 (1): 302-314. doi: 10.1111/jcmm.13319.

20. *Wang A.Y., Lai K.N.* Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol. 2008; 19(9): 1643-1652. doi: 10.1681/ASN.2008010012.

21. *Taylor C.T., Doherty G., Fallon P.G. et al.* Hypoxia-dependent regulation of inflammatory pathways in immune cells. J Clin Invest. 2016; 126(10): 3716-3724. doi: 10.1172/JCI84433.

22. *Pevois-Filho R., Barany P., Lindholm B. et al.* Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. Nephrol Dial Transplant. 2002; 17(9): 1684-8. doi: 10.1093/ndt/17.9.1684.

23. *Yong K, Ooi E.M., Dogra G. et al.* Elevated interleukin-12 and interleukin-18 in chronic kidney disease are not associated with arterial stiffness. *Cytokine*. 2013; 64(1): 39-42. doi: 10.1016/j.cyto.2013.05.023.

24. *Durlacher–Betzer K., Hassan A., Levi R. et al.* Interleukin-6 contributes to the increase in fibroblast growth factor 23 expression in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018; 94 (2): 315-325. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.026.

25. *Sun J., Axelsson J., Machowska A. et al.* Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality Risk in Patients with Advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11(7): 1163-72. doi: 10.2215/CJN.10441015.

26. *Арутюнов Г. П., Драгунов Д. О., Соколова А. В. и др.* Факторы, ассоциированные с уровнем интерлейкинов -18, -8 и -6 у пациентов с гипертонической болезнью высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Кардиология*. 2017; 57(S3): 69-75. doi: 10.18087/cardio.2410.

*Arutyunov G.P.1, Dragunov D.O.1, Sokolova A.V. et al.* Factors associated with levels of interleukins -18, -8, and -6 in hypertensive patients at high and very high cardiovascular risk. *Cardiology*. 2017; 57(S3): 69-75. doi: 10.18087 / cardio.2410.

27. *Ефремова Е.В., Шутлов А.М., Подусов А.С.* Прогностическое значение эндогенного эритропоэтина при хронической сердечной недостаточности. *Нефрология и диализ*. 2021; 23(1): 90-97. doi: 10.28996/2618-9801-2021-1-90-97.

*Efremova E.V., Shulov A.M., Podusov A.S.* The prognostic value of endogenous erythropoietin in chronic heart failure. *Nephrology and Dialysis*. 2021; 23(1): 90-97. doi: 10.28996/2618-9801-2021-1-90-97.

Дата получения статьи: 07.03.2021

Дата принятия к печати: 12.05.2022

Submitted: 07.03.2021

Accepted: 12.05.2022