

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ МАРКЕРОВ В ОЦЕНКЕ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

Гадаев А.Г., Халимова Х.Х., Элмуродов Ф.Х., Тошева Х.Б., Халилова Ф.А.

СУРУНКАЛИ КАРДИОРЕНАЛ СИНДРОМИНИНГ КЕЧИШИНИ БАҲОЛАШДА БАЪЗИ МАРКЕРЛАРНИНГ АҲАМИЯТИ

Гадаев А.Г., Халимова Х.Х., Элмуродов Ф.Х., Тошева Х.Б., Халилова Ф.А.

THE ROLE OF SOME MARKERS IN ASSESSING THE COURSE OF CHRONIC CARDIORENAL SYNDROME

Gadaev A.G., Khalimova Kh.Kh., Elmurodov F.Kh., Toshev Kh.B., Khalilova F.A.

*Ташкентская медицинская академия,
Бухарский государственный медицинский институт*

Охирги пайтларда кардиоренал континуум доирасида юрак этишмовчилиги буйрак шикастланиши билан биргаликда кечишига катта эътибор қилинмоқда. Ушбу синдром ривожланишида буйраклар катта роль ўйнайди: буйрак – юрак этишмовчилигига ҳам сабаб бўлувчи, ҳам энг кўп зарар кўрувчи орган ҳисобланади. Маълумки, юрак кон томирлардаги ўзгаришларнинг асосий омилларидан бўлган яширин буйрак этишмовчилиги мавжудлигини цистатин С акс эттиради. Замонавий лаборатория диагностикаси А, В ва С типдаги пептидларини ўрганиш имкониятини беради. Кардиоваскуляр ўлим кўрсаткичини пасайтирувчи ва юрак этишмовчилиги бор беморларнинг прогнозини яхшиловчи самарали терапия компоненти бу: юрак этишмовчилигининг патогенезига сезиларли таъсир кўрсатадиган ренин-ангиотензин-альдостерон тизимининг фаолиятини тўхтатувчи дорилардир. Сўнги пайтларда иккита фаол моддадан ташкил топган янги комбинациялашган препарат ишлаб чиқилди: ангиотензин II рецепторлари антагонисти валсортан ва неприлизин фермент ингибитори (нейтрал эндопептидаза) қон томирлар эндотелийсида ишлаб чиқарилувчи – сакубитрил, клиник тадқиқотларда жуда юқори самарадорликни кўрсатди. Сурункали кардиоренал синдроми бўлган беморларда NT-pro BNP ва цистатин С каби маркёрларнинг қиймати ва сакубитрил/валсартан препаратларининг таъсири ҳақида етарлича адабиётлар йўқ. Шундай қилиб юрак этишмовчилигини прогноз қилиш ва даволаш динамикасида маркёрларни ўрганиш етакчи ва истиқболли кўринади.

Калит сўзлар: сурункали юрак этишмовчилиги, кардиоренал синдром, цистатин С, NT-proBNP.

Recently, much attention is paid to the relationship of chronic heart failure (CHF) to renal damage within the cardiorenal continuum: the kidneys play a significant role in the development and progression of this syndrome: the kidney and sacrificial organ, and the causative factor of CHF. In diagnosis, cystatin C reflects the presence of latent kidney failure, which is known to be an independent risk factor for cardiovascular events. The study of the role of cystatin C in the development of atherosclerosis showed decrease in its concentration in atherosclerotic plaques, which was regarded as a reflection of the existing imbalance between proteases and protease inhibitors, possibly leading to degradation of the extracellular matrix of the vascular wall. Modern laboratory diagnostics provides for the possibility of studying peptides of A, B and C types. A component of effective therapy that reduces cardiovascular mortality and improves the prognosis of patients with heart failure is the drugs that suppress the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which has a significant effect on the pathogenesis of heart failure. A new combination drug, which consists of two active ingredients: an angiotensin II receptor antagonist (ARA II) – valsartan and an inhibitor of the non-lysine (neutral endopeptidase) enzyme produced by the vascular endothelium – sacubitril, – has demonstrated very high efficacy in clinical trials. The study of markers in predicting and in the dynamics of the treatment of heart failure seems to be sufficiently substantiated and promising.

Key words: chronic heart failure, cardiorenal syndrome, cystatin C, NT-proBNP.

Данные литературы последних лет свидетельствуют о неуклонном росте числа больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) во всем мире [11]. Распространённость клинически выраженной ХСН в популяции остается значительной: в разных странах от нее страдает от 0,4 до 2% населения и более [19]. Среди лиц старше 50 лет частота ХСН возрастает до 6-10% [2], а декомпенсация становится самой частой причиной госпитализации пожилых больных [4]. Эти цифры убедительно свидетельствуют о необходимости изучения этиологии и патогенеза этого заболевания, а также профилактики и лечения сердечной недостаточности (СН) [6].

В последнее время специалисты большое внимание уделяют связи ХСН с поражением почек в рамках кардиоренального континуума: почки не просто служат органом-мишенью сердечной недостаточности, а играют значительную роль в развитии и прогрессировании это-

го синдрома: почка – и жертвенный орган, и причинный фактор ХСН [14]. Считают, что многие факторы, ассоциирующиеся с развитием хронической болезни почек (ХБП), одновременно являются и традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска (ФР) [12]. С другой стороны, нетрадиционные факторы кардиоваскулярного риска (анемия, хроническое воспаление, оксидативный стресс, гиперурикемия и др.) ассоциируются, а возможно, причинно обусловлены прогрессирующей дисфункцией почек [9].

Основой патогенеза ХСН является концепция нейрогормональной активации, которая предполагает активное участие почки, синтезирующей ключевые медиаторы и реализующей их метаболизм, в том числе ангиотензина II (АТ II), альдостерона, натрийуретических пептидов (НУП) и др. [5]. По-видимому, дисфункция почек при ХСН длительное время остается функциональной, так как обусловлена нарушением взаимодействия ряда нейрогумо-

ральных систем, регулирующих тонус почечных сосудов и транспорт натрия в нефроне [1]. Однако впоследствии, под влиянием гиперактивации почечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), эндотелиальных факторов и связанных с ними биологически активных веществ в почках постепенно формируются структурно-пролиферативные нарушения, приводящие больных с тяжелой ХСН к гломерулосклерозу и развитию почечной недостаточности [6]. В связи очень важно своевременное выявление и терапия состояний, усугубляющих тяжесть ХСН.

В диагностике ХСН сегодня день существует ряд маркеров, указывающих на прогноз и определяющих эффективность лечения. Одним из новых маркеров, на основании которого можно судить о тяжести ХСН, считается цистатин С. Он продуцируется всеми ядродержащими клетками, присутствует во всех биологических жидкостях и выводится почками [7]. В последние годы этот реагент применяется для оценки клубочковой функции почек. Он является также более ранним и точным маркером гломерулярной дисфункции почек, чем креатинин [13]. Одновременно доказано, что увеличение уровня цистатина С служит независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений при систолической сердечной недостаточности, диастолической дисфункции миокарда. Это явилось основанием для формулирования гипотезы о роли цистатина С в выявлении больных с доклиническими нарушениями структуры и функции миокарда. Полученные результаты позволяют предположить, что цистатин С при кардиоренальном синдроме является не только диагностическим критерием оценки ренальных функций, но имеет самостоятельное значение как маркер ремоделирования миокарда и нарушения его диастолических и систолических свойств, независимо от дисфункции почек [17].

За последние годы накоплены данные о прогностической роли цистатина С у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Многие исследователи расценивают цистатин С как значимый предиктор сердечно-сосудистых событий, частоты развития СН и смерти от любых причин в большинстве этнических групп, независимо от возраста, пола, мышечной массы, уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [8]. Механизмы, посредством которых цистатин С связан с прогнозом заболевания, не вполне ясны. Первоначально высказывалось предположение о том, что цистатин С, будучи чувствительным маркером поражения почек, отражает наличие скрытой почечной недостаточности, которая, как известно, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [10]. С другой стороны, изучение роли цистатина С в развитии атеросклероза показало снижение его концентрации в атеросклеротических бляшках, что было расценено как отражение существующего дисбаланса между протеазами и ингибиторами протеаз, возможно, приводящего к деградации внеклеточного матрикса сосудистой стенки [3].

Компонентом эффективной терапии, снижающей сердечно-сосудистую смертность и улучшающей прогноз больных с сердечной недостаточностью, являются препараты, подавляющие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, оказывающей значимое влияние на патогенез СН. В настоящее время фокус смещается на систему деградации НУП. Натрийуретические пептиды – семейство структурно и функционально родственных соединений, на сегодняшний день включающее предсердный натрийуретический пептид (ПНУП), мозговой натрийуретический пептид (МНУП) и последовательно открытые вслед за ними сосудистый натрийуретический

пептид (СНУП) и ДНУП. ПНУП преимущественно отражает секреторную активность предсердий, МНУП – желудочков сердца (в связи с чем в современной литературе этот пептид все чаще именуется «НУП В-типа», а не «мозговой пептид»); СНУП в основном синтезируется в эндотелии сосудов. Стимулом для повышенной секреции сердечных НУП является объемная перегрузка миокарда: предсердий – в случае ПНУП, желудочков (особенно увеличение конечного диастолического давления левого желудочка) – в случае ВНУП [20]. Современная лабораторная диагностика предусматривает возможность исследования пептидов А-, В- и С-типов. СНУП может выступать в качестве маркера дисфункции эндотелия. ПНУП, отражая только растяжение предсердий, кроме того, подвержено влиянию случайных факторов (физическая нагрузка, изменение положения тела), а период полураспада активного ПНУП составляет 3-4 минуты. Все это ограничивает применение ПНУП в кардиологической практике.

Наиболее значимым для диагностических и прогностических целей представляется использование НУП В-типа [13]. Среди лабораторных модификаций этого теста для исследования в настоящее время доступны: пептид-предшественник proBNP, N-концевой фрагмент пептида предшественника – NT-proBNP и биологически активный пептид – BNP. На практике в основном используются NT-proBNP и BNP. Поскольку первый является предшественником второго, оба эти соединения вырабатываются в эквивалентных концентрациях. Однако период полувыведения BNP короче (около 20 мин), чем NT-proBNP (120 мин). Соответственно концентрация NT-proBNP в плазме крови всегда выше – у здорового взрослого человека она составляет около 200 пг/мл, тогда как концентрация BNP – около 25 пг/мл [21]. Более медленный путь элиминации NT-proBNP (почечный клиренс) определяет и большую стабильность его *in vitro* по сравнению с BNP, ферментативная деградация которого продолжается и после взятия образца. Все это определяет большее удобство NT-proBNP для практических целей – результаты получаются четче и менее подвержены случайным колебаниям [16]. Тем не менее споры о достоинствах и недостатках того или иного варианта метода не прекращаются.

В последнее время появился новый комбинированный препарат, который состоит из двух активных ингредиентов: антагониста рецепторов ангиотензина II (АРА II) – вальсартана и ингибитора фермента неприлизина (нейтральной эндопептидазы), вырабатываемого эндотелием сосудов, – сакубитрил, в ходе клинических исследований продемонстрировавший очень высокую эффективность. Препарат представляет собой действие комплекса опосредовано новым механизмом, а именно одновременным подавлением активным метаболитом сакубитрила (LBQ657) активности неприлизина и блокадой рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (AT1) вальсартаном. Он воздействует на защитную нейрогормональную систему сердца и подавляет негативные эффекты сверхактивной системы регуляции «ренин-ангиотензин-альдостерон». Взаимодополняющие благоприятные эффекты сакубитрила и вальсартана на состояние сердечно-сосудистой системы и почек у пациентов с СН обусловлены увеличением количества пептидов, расщепляемых неприлизином, что опосредовано действием сакубитрила, с одновременным подавлением вальсартаном негативных эффектов ангиотензина II. Вальсартан, избирательно блокируя AT1-рецепторы, подавляет негативные эффекты ангиотензина II на сердечно-сосудистую систему и почки, а также блокирует ангиотензин II-зависимое высвобождение альдосте-

рона. Это предотвращает стойкую активацию РААС, которая вызывает сужение сосудов, задержку натрия и воды почками, активацию роста и пролиферацию клеток, а также последующую перестройку сердечно-сосудистой системы, усугубляющую нарушения ее функционирования [18].

Недавно на конгрессе Европейского общества кардиологов были обнародованы результаты исследования PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI (Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor) with ACEI (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor) to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial) [15], которые стали значимыми в лечении ХСН. PARADIGM-HF представляло собой международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами (III фаза), изучавшее эффективность и безопасность комбинации сакубитрил/вальсартан в сравнении с популярным ингибитором АПФ эналаприлом. Проверилась гипотеза, что комбинация сакубитрил/вальсартан по сравнению с ингибитором АПФ эналаприлом будет более эффективно влиять на частоту развития осложнений и смертность больных с ХСН. Следует отметить, что PARADIGM-HF – это первое современное исследование в области СН, в котором предлагалась замена одного из основных элементов лечения таких пациентов, т. е. ингибитора АПФ.

Всего в исследование PARADIGM-HF были включены 8436 пациентов в возрасте 18 лет или старше с СН, соответствующей II, III или IV ФК (NYHA), на фоне сниженной фракции выброса (ФВ) левого желудочка (40% или менее), у большинства пациентов был II-III класс СН. Кроме того, для включения в исследование уровень МНУП должен был составлять не менее 150 пкг/мл (или N-концевого предшественника МНУП не менее 600 пкг/мл); в случае госпитализации по поводу утяжеления СН в течение предшествующих 12 месяцев МНУП должен был быть не менее 100 пкг/мл (или N-концевого предшественника МНУП не менее 400 пкг/мл). В исследование можно было включать больных, принимавших в течение не менее 4 недель стабильную дозу β-блокатора и ингибитора АПФ (или БРА), которая должна была быть эквивалентной не менее чем 10 мг эналаприла. С использованием двойного слепого метода рандомизации больных распределяли в соотношении 1:1 в группу приема эналаприла (по 10 мг 2 р/сут) или комбинации сакубитрил/вальсартан (по 200 мг 2 р/сут). Первичной конечной точкой была комбинация смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу СН, но исследование было спланировано таким образом, чтобы его мощность была также достаточна для выявления различий между показателями смертности от сердечно-сосудистых причин.

В ходе исследования тщательно контролировались данные о случаях развития артериальной гипотонии, ухудшения функции почек, гиперкалиемии, кашля или ангионевротического отека. Медиана продолжительности наблюдения составила 27 месяцев. Исследование PARADIGM-HF было остановлено намного ранее запланированной даты ввиду того, что были получены статистически достоверные цифры в отношении влияния исследуемого препарата на первичные конечные точки: снижение сердечно-сосудистой смертности и комбинированного показателя «сердечно-сосудистая смертность плюс госпитализация по поводу декомпенсации СН».

На момент остановки исследования первичная конечная точка была зафиксирована у 914 (21,8%) пациентов в группе сакубитрил/вальсартан и у 1117 (26,5%) – в группе эналаприла. Умерли 711 (17,0%) пациентов, получавших сакубитрил/вальсартан, и 835 (19,8%) человек из группы эналаприла; соответственно 558 (13,3%) и 693 (16,5%) из них умерли от сердечно-сосудистых причин [15].

Таким образом, дальнейшее изучение маркеров, позволяющих определить прогноз и оценить динамику лечения сердечной недостаточности, представляется достаточно обоснованным и перспективным. Недостаточно данных о ценности таких маркеров, как NT-proBNP и цистатин С, и влиянии препарата сакубитрил/вальсартан у больных с хроническим кардиоренальным синдромом.

Литература

1. Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С. и др. Кардиоренальный и нейрогормональный континуум у больных артериальной гипертензией, его значение в клинической практике // Системные гипертензии. – 2011. – Т. 3. – С. 61-66.
2. Кириченко А.А. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов пожилого и старческого возраста // Consilium Medicum. – 2014. – Т. 10. – Р. 81-86.
3. Черканова М.С., Короленко Т.А., Филатова Т.Г., Бравве И.Ю. Эндогенный ингибитор цистеиновых протеаз цистатин С как предиктор развития атеросклероза и изменения при операции коронарного шунтирования // Бюл. СО РАМН. – 2007. – Т. 3. – С. 125.
4. Шевченко И.В., Шаваров А.А. Эндотелиальная дисфункция при лечении гепарином, эноксапарином и фондапаринуксом у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности // Клин. фармакол. и терапия. – 2014. – Т. 23. – С. 69-72.
5. Adams K., Mebazaa A., Gheorghide M. et al. Immune system alterations AHF. – Springer, 2008. – P. 134-147.
6. Barker D., Gelow J., Thornburg K. et al. The early origins of chronic heart failure: impaired placental growth and initiation of insulin resistance in childhood // Europ. J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 12. – P. 819-825.
7. Damman K., Navis G., Voors A.A. et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis // J. Cardiol. Fail. – 2007. – Vol. 13. – P. 599-608.
8. Fliser D., Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly // Amer. J. Kidney Dis. – 2001. – Vol. 37. – P. 79-83.
9. Gaffo A., Edwards N., Saag K. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for the causal link // Arthritis Res. Ther. – 2009. – Vol. 11. – P. 240-246.
10. Go A. S., Chertow G. M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y. / Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 1296-1305.
11. Headenreich P.A., Trogon O.A. Khavjou et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association J.G. // Circ. J. – 2011. – Vol. 123, №8. – P. 933-944.
12. Hebert K., Dias A., Delgado M.C. et al. Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure population // Europ. J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 12. – P. 861-865.
13. Hoek F.J., Kemperman F.A., Krediet R.T. / A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate // Nephrol. Dial. Transplant – 2003. – Vol. 18. – P. 24-31.
14. Klein L., Massie B.M., Leimberger J.D. et al. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict post-discharge survival: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME - CHF) // Circ. Heart Fail. – 2008. – Vol. 1. – P. 25-33.
15. McMurray J., Packer M., Desai AS et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure // New Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 993-1004.
16. Mueller T., Gegenhuber A., Poelz W., Haltmeyer M. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease // Clin. Chim. Acta. – 2004. – Vol. 341. – P. 41-48.
17. Patel P.C., Ayers S.A. et al. Association of cystatin C with left ventricular structure and function. 2015. – P. 98-104.
18. Ruilope L.M., Dukat A., Bohm M. et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 1255-1266.
19. Taylor C.J., Roalfe A.K., Iles R., Hobbs F.D. Ten-year prognosis of heart failure in the community: follow-up data from the Echocardiographic Heart of England Screening (ECHOES) study // Europ. J. Heart Fail. – 2012. – Vol. 14. – P. 176-184.
20. Weber M., Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and Nt-pro-BNP in clinical routine // Heart. – 2006. – Vol. 92. – P. 843-849.

21. Wu A.H., Packer M., Smith A. et al. Analytical and clinical evaluation of the Bayer ADVIA Centaur automated B-type natriuretic peptide assay in patients with heart failure: a multisite study // Clin. Chem. – 2004. – Vol. 50. – P. 867-873.

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ МАРКЕРОВ В ОЦЕНКЕ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

Гадаев А.Г., Халимова Х.Х., Элмурадов Х.Х., Тошева Х.Б., Халилова Ф.А.

В последнее время большое внимание уделяется связи хронической сердечной недостаточности с поражением почек в рамках кардиоренального континуума: почки играют значительную роль в развитии и прогрессировании этого синдрома: почка – и жертвенный орган, и причинный фактор хронической сердечной недостаточности. В диагностике цистатин С отражает наличие скрытой почечной недостаточности, которая, как известно, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий. Современная лабораторная диагностика предусматривает возможность исследо-

вания пептидов А-, В- и С-типов. Компонентом эффективной терапии, снижающей сердечно-сосудистую смертность и улучшающей прогноз больных с сердечной недостаточностью, являются препараты, подавляющие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Высокую эффективность в ходе клинических исследований продемонстрировал новый комбинированный препарат, который состоит из двух активных ингредиентов: антагониста рецепторов ангиотензина II вальсартана и ингибитора фермента неприлизина (нейтральной эндопептидазы), вырабатываемого эндотелием сосудов, – сакубитрил. Однако данных о ценности таких маркеров таких, как NT-proBNP и цистатин С и влиянии препарата сакубитрил/вальсартан у больных с хроническим кардиоренальным синдромом недостаточно, поэтому их изучение является перспективным направлением.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, болезнь почек, кардиоренальный синдром, цистатин С, NT-proBNP.

