

УДК 616-004.8

КОЛЛАГЕН IV – РАННИЙ МАРКЕР ФИБРОЗА И ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗА ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А.Г. Гадаев, Н.В. Пирматова, Н.Р. Рахматуллаева

АННОТАЦИЯ

Определение коллагена IV в осадке мочи с целью раннего выявления фиброза и гломерулосклероза почек у больных ХСН.

Материалы и методы. В исследование было включено 225 пациентов с ХСН II-III ФК, ишемического генеза со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса (ФВ) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). Средний возраст составил - $64,3 \pm 0,62$, мужчин 135 (60%) пациентов, женщин 90 (40%). Больные были разделены на 3 группы по их тактике ведения. I группа - 72 пациента в комплексном лечении получали дополнительно сакубитрил+ валсартан 50мг/сут, II группа – 77 больных в комплексном лечении препарат эмпаглифлозин 10мг/сут, III группа 76 пациентов -комбинацию препаратов сакубитрил+ валсартан и эмпаглифлозин. Результаты. Обследование показало, что у всех 100% пациентов отмечалась экскреция коллагена IV, в той или иной степени. При определении мочевого экскреции коллагена IV типа были выявлены корреляционные связи. Так, содержание его в моче высоко отрицательно взаимосвязано с СКФ ($r = -0,742; P < 0.001$) и заметно положительно коррелирует с альбуминурией ($r = -0,683; P < 0.001$). Заключение. Выявление коллагена IV у пациентов ХСН с II-III ФК, в моче позволяет предположить важную роль этого маркера, как независимого прогнозирующего фактора для развития гломерулосклероза. Применение в комплексном лечении комбинации препаратов эмпаглифлозин и сакубитрил- валсартан благоприятно влияет на почечную фильтрацию, и предположительно препараты стабилизируя патологические процессы, могут замедлять процессы фиброзобразования и гломерулосклероза в базальной мембране и почечных канальцах.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, коллагена IV, гломерулосклероз, фиброз почек, хроническая болезнь почек.

Как известно весомую часть среди сердечно-сосудистой патологии составляет сердечная недостаточность. По данным некоторых Европейских исследователей распространённость хронической сердечной недостаточности

(XCH) на 2020 год в Европе составила 1,3-до 4,0% в общей популяции, из которых в Германии 4,0%, в Швеции 2,2%, а в Китае 1,3-3,5%, в США 2,4-2,6% (European Journal of Heart Failure(2020)22). По многочисленным литературным данным XCH осложняясь кардиоренальным синдромом приводит к хронической болезни почек (ХБП).

Каждый год в мире умирает от хронической болезни почек более 1,2 млн человек. По прогнозам ученых к 2040 году смертность от ХБП увеличится на 150% по сравнению с 2016 годом (Global Burden of Deasen Colaborators 2017, Lancet 2018).

В многочисленных исследованиях указано, что в результате венозного застоя, развивающегося при XCH повышается центральное венозное, и снижается фильтрационное давление в капиллярах клубочков почек, что ведет к снижению скорости клубочковой фильтрации, как следствие гиперфильтрации. (W, Lemley K., A 2015; Гадаев А.Г., Туракулов Р.И.,2022). В результате выше указанных процессов происходит структурно-функциональная перестройка в гломеруло-базиллярной мембране – распластывание ножек и отростков и эпителиально-мезенхимальная трансдифференциация подоцитов, в результате всего - апоптоз клетки (Patrakka J, Tryggvason K. 2009; Jefferson JA, Shankland SJ, Pichler RH. 2008).

По данным некоторых ученых доказано, что подоциты не способны к пролиферации и замещению, поэтому прогрессирующая потеря этих клеток в клубочке почки влечет за собой оголение гломерулобазиллярной мембраны и запускает процессы гломерулосклероза (Shankland SJ., 2006). В результате отслоения подоцитов от гломеруло-базиллярной мембраны происходит экскреция их в мочевое пространство, где выявляются их фрагменты, белок нефрин и колагена IV, как маркеры апоптоза и гломерулосклероза (Schiffer M, Bitzer M, Roberts IS. 2001; Kim YH, Goyal M, Kurnit D. 2001).

Коллаген IV типа составляет основную структуру базальной мембраны и мезангиального матрикса клубочков почек, является высокомолекулярным фибриллярным белком с молекулярной массой приблизительно 540 кДа, состоит из цепей $\alpha 3$, $\alpha 4$ и $\alpha 5$ и, как правило, не подвергается фильтрации через базальную гломерулярную мембрану.

В связи с этим имеет важное научно-практическое значение определение коллагена IV в осадке мочи с целью раннего выявления склеротических процессов в гломерулярной мембране почек у больных XCH.

Материалы и методы.

В исследование было включено 225 пациентов с XCH II-III ФК, ишемического генеза со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса

(ФВ) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). Средний возраст составил - $64,3 \pm 0,62$, мужчин 135 (60%) пациентов, женщин 90 (40%). Пациенты проходили лечение в отделение кардиологии Многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии. В комплексной терапии больные получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина - 2, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (эплеренон или спиронолактон), бетта-адреноблокаторы, петлевые диуретики и сердечные гликозиды по показаниям.

Больные были разделены на 3 группы по их тактике ведения. I группа - 72 пациента в комплексном лечении получали дополнительно сакубитрил+ валсартан 50мг/сут, II группа – 77 больных в комплексном лечении препарат эмпаглифлозин 10мг/сут, III группа 76 пациентов -комбинацию препаратов сакубитрил+ валсартан и эмпаглифлозин.

Исследования коллаген IV проведено с использованием реактива Collagen Type IV alfa1 фирмы «Elabscience» (Америка) в клинической лаборатории клиники ТМА.

Результаты исследования и их обсуждение.

Как известно, одним из первых признаков поражения гломерулярной мембраны клубочков является альбуминурия. В связи с этим мы параллельно с коллаген IV у обследуемых пациентов определяли альбуминурию и были выявлены следующие изменения (рис1).

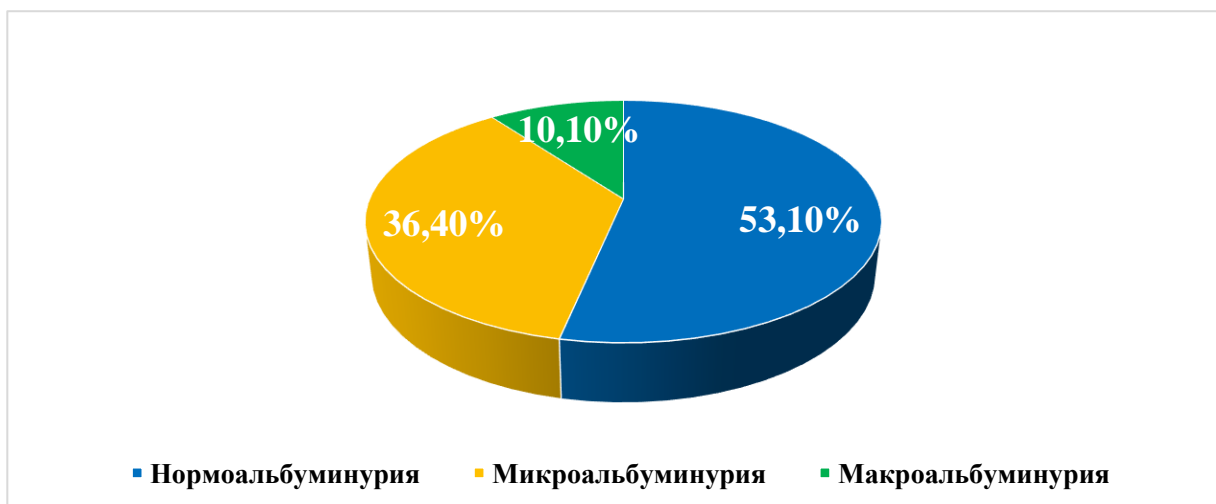


Рис.1. Альбуминурия у больных ХСН со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса (%).

У 36,4% обследованных нами больных была выявлена микроальбуминурия, у 53,1% нормоальбуминурия, у 10,1% больных- макроальбуминурия. Как следует из рисунка, мы видим, что практически у 2/3 пациентов выявлена

альбуминурия. То есть можно предположить, что у практически у всех больных ХСН II и III ФК имеет место нарушение проницаемости базальной мембраны клубочков.

В рамках данной работы нами проведено сравнительное изучение экскреции коллагена IV типа с мочой у больных ХСН II и III ФК со сниженной и умеренно сниженной ФВ. Оказалось, что у изучаемых пациентов выявление коллагена IV типа отмечалось наряду с больными, у которых выявлена микроальбуминурия, и у пациентов с нормальной экскрецией белка. Это отражает начальные этапы аккумуляции данного типа коллагена в почках. Ранее описана взаимосвязь между повышением мочевого экскреции коллагена IV типа и увеличением объема мезангия клубочков у мышей линии db/db (модель СД2) [Cohen M. P., Lautenslager G. T., 2001.]. У больных СД2 экскреция коллагена IV типа была связана с морфологическими изменениями клубочков, канальцев и интерстиция почек и отражала накопление коллагена в данных структурах [Okonogi H., Nishimura M., 2001.].

Наше обследование показало, что у всех 100% пациентов отмечалась экскреция коллагена IV, в той или иной степени. Что интересно, у тех пациентов, у которых имела место нормаальбуминурия также выявлено в моче наличие коллагена IV, что позволяет предположить важную роль базовой экскреции коллагена IV типа в моче как независимого прогнозирующего фактора для развития гломерулосклероза с последующей почечной недостаточностью. Его наличие в моче у больных ХСН даже с нормаальбуминурией позволяет считать ранним неинвазивным маркером диагностики процессов фиброобразования в почках.

Различия в диагностическом значении экскреции с мочой коллагена и альбумина связаны с тем, что коллагенурия в большей степени связана с развитием почечного фиброза, в то время как альбуминурия отражает проницаемость почечного фильтра. По нашим данным, экскреция коллагена наблюдается у всех больных с ХСН II и III ФК со сниженной и умеренно сниженной ФВ. Вероятно, эти пациенты входят в группу риска по дальнейшему развитию почечной недостаточности.

При определении мочевого экскреции коллагена IV типа были выявлены и некоторые корреляционные связи. Так, содержание его в моче высоко отрицательно взаимосвязано с СКФ ($r = -0,742; P < 0.001$) и заметно положительно коррелирует с альбуминурией ($r = -0,683; P < 0.001$; рис.2,3).

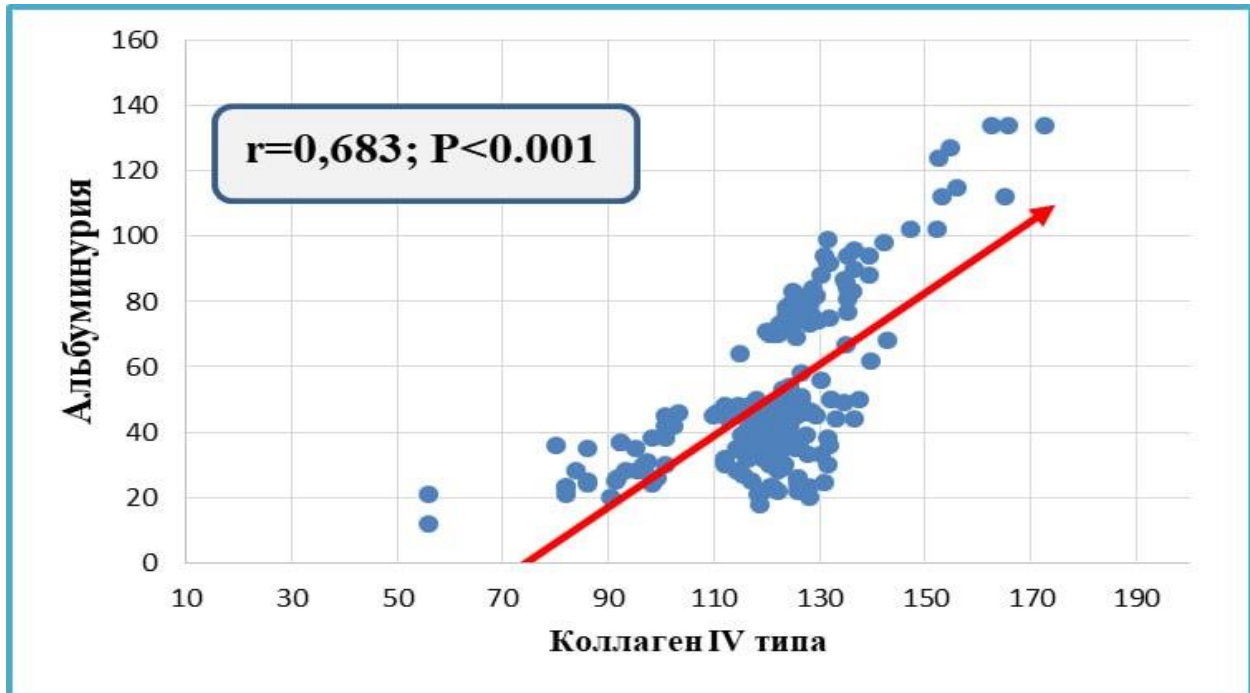


Рис. 2 Кореляционная связь коллагенурии и альбуминурии у больных хронической сердечной недостаточностью II-III функциональных классов со сниженной фракцией выброса

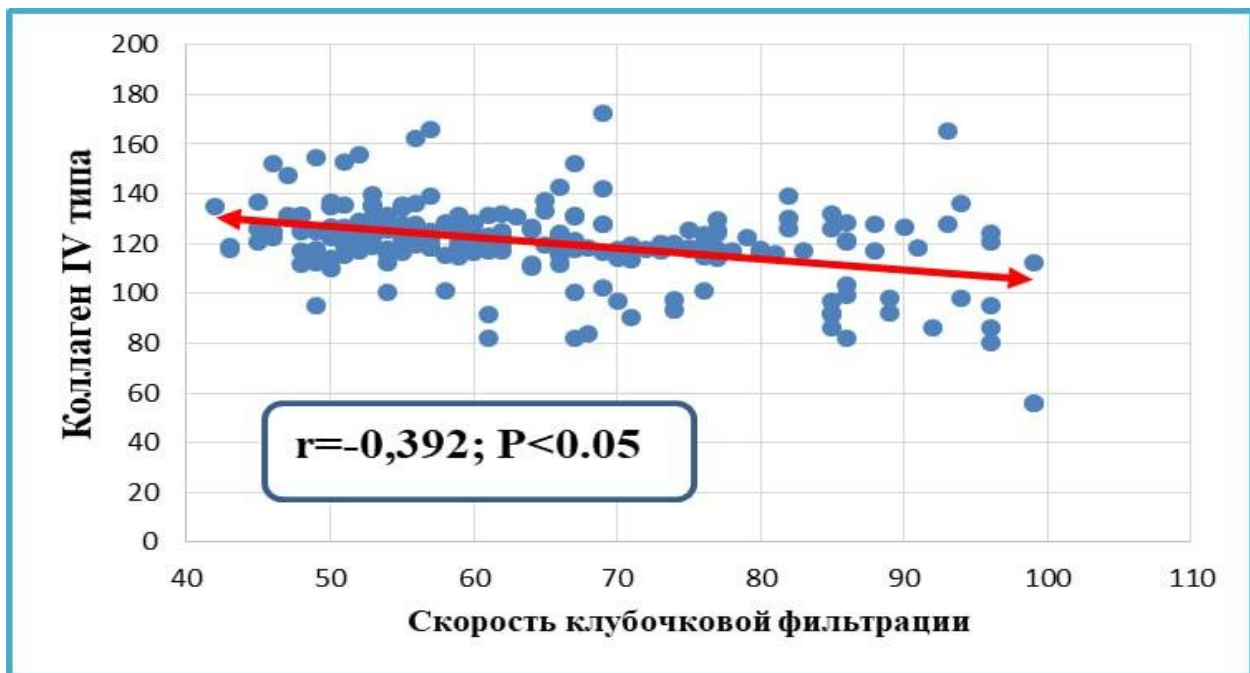


Рис.3 Кореляционные взаимосвязи коллагенурии со скоростью клубочковой фильтрации у больных хронической сердечной недостаточностью II-III функциональных классов со сниженной фракцией выброса.

Далее в работе мы исследовали влияние различных тактик лечения на динамику коллагенурии. Так до начала лечения содержание коллагена в моче в среднем составило $91,8 \pm 2,9$ мкг/ммоль. Через 10 дней комплексного лечения с включением сакубитрил-валсартана содержание коллагена в моче уменьшилось до $86,7 \pm 2,4$ мкг/ммоль ($p \geq 0,05$). Во второй группе больных получавших в комплексном лечении эмпаглифлозин с $93,2 \pm 3,2$ уменьшилось до $82,6 \pm 3,4$ ($p < 0,05$), а в основной группе, получавшей сакубитрил-валсартан и эмпаглифлозин данный показатель достоверно снизился с $90,7 \pm 2,8$ до $78,6 \pm 3,0$. Через 1 и 3 месячный курс лечения в первой группе содержание коллагена IV продолжало снижаться составив $83,2 \pm 2,8$ ($p < 0,05$) и $78,6 \pm 3,1$ ($p < 0,01$), соответственно. Во второй группе больных, получавших в комплексной терапии эмпаглифлозин содержание коллагена IV составило через 1 и 3 месяца $74,5 \pm 2,9$ ($p < 0,01$) и $71,8 \pm 3,4$ ($p < 0,01$), соответственно. И в основной группе, где пациенты принимали в комплексной терапии эмпаглифлозин +сакубитрил валсартан в динамике проводимой терапии содержание коллагена IV составило $69,7 \pm 3,2$ $p < 0,001$ и $62,4 \pm 2,6$ $p < 0,001$, соответственно (табл.1).

Таблица 1.

Уровень коллагена IV в моче у больных хронической сердечной недостаточностью в динамике проводимой терапии.

Показатель, коллген IV, мкг/ммол	1-группа, сакубитрил-валсартан, n= 72	2-группа, эмпаглифлозин n= 77	3-группа, эмпаглифлозин +сакубитрил-валсартан, n= 76
До лечения	$91,5 \pm 2,6$	$93,2 \pm 3,2$	$90,7 \pm 2,8$
10 дней	$86,7 \pm 2,4$	$82,6 \pm 3,4^*$	$78,6 \pm 3,0^{**}$
1 мес	$83,2 \pm 2,8^*$	$74,5 \pm 2,9^{**}$	$69,7 \pm 3,2^{***}$
3 мес	$78,6 \pm 3,1^{**}$	$71,8 \pm 3,4^{**}$	$62,4 \pm 2,6^{***}$

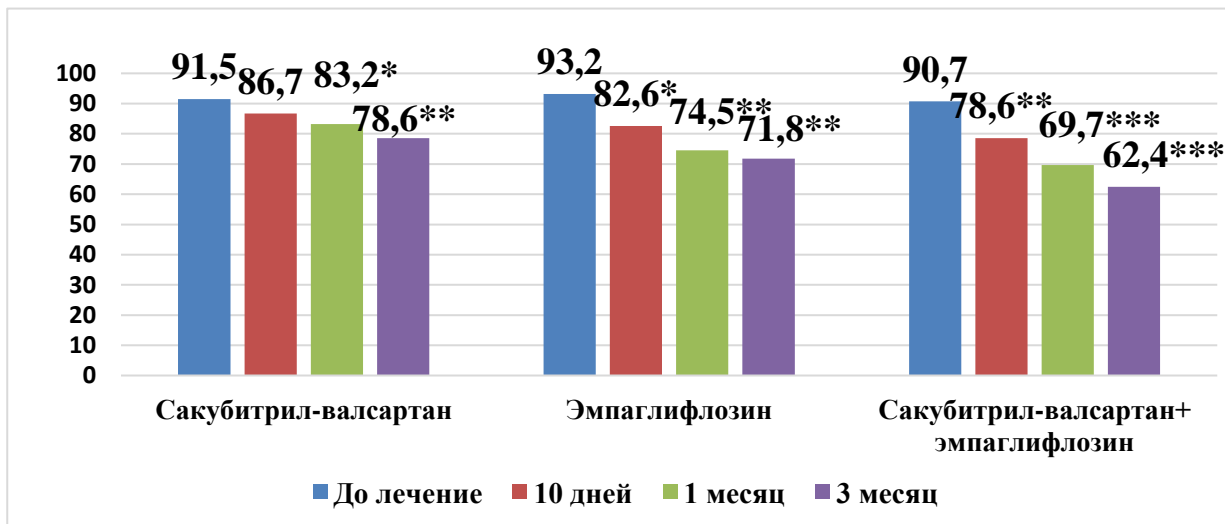
Примечания: показатели достоверности до и после лечения *- $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$

То есть, как видно из графика (рис.4) в основной группе пациентов, получавшей эмпаглифлозин +сакубитрил валсартан более значительное улучшение показателей содержания коллагена IV в моче, то есть комбинация данных препаратов благоприятно влияет на почечную фильтрацию, можно предположить, что препараты эмпаглифлозин и сакабутрил - валсартан

стабилизируя базальную гломерулярную мембрану могут замедлять процессы фиброобразования в ней

Рис.4. Динамика изменения коллагенурии у больных с хронической сердечной недостаточностью II и III ФК со сниженной и умеренно сниженной ФВ на фоне проводимой терапии.

По данным Pancharakesan U, Pegg K, показано, что эмпаглифлозин тормозит синтез профиброгенных и воспалительных факторов, имеющих ключевое



значение в патогенезе почечной дисфункции. При воздействии эмпаглифлозина на культуру immortalized клеток почек человека НК-2, инкубируемую в условиях глюкозотоксичности *in vitro*, наблюдалось снижение экспрессии коллагена IV типа, влияющего на экспрессию ряда провоспалительных и профибротических факторов) [Pancharakesan U, Pegg K, 2013].

На основании выше изложенного можно сделать следующие выводы:

1. У подавляющего числа больных с ХСН II и III ФК со сниженной и умеренно сниженной ФВ выявляется коллагенурия, что говорит об уже начавшейся почечной дисфункции и процессах гломерулосклероза, которые начинаются задолго до появления альбуминурии у обследуемых больных.

2. Выявление коллагена IV у пациентов, в моче которых имела место нормоальбуминурия, позволяет предположить важную роль базовой экскреции этого маркера, как независимого прогнозирующего фактора для развития гломерулосклероза с последующей почечной недостаточностью.

3. Роль коллагена IV у больных ХСН II и III ФК со сниженной и умеренно сниженной ФВ, как раннего маркера фиброза почек подтверждается высоко отрицательной корреляцией с СКФ ($r=-0,742; P<0.001$) и заметно положительно с альбуминурией ($r=-0,683; P<0.001$)

4. Применение в комплексном лечении комбинации препаратов эмпаглифлозин и сакабутрил- валсартан благоприятно влияет на почечную фильтрацию, и можно предположить, что препараты стабилизируя патологические процессы, могут замедлять процессы фиброобразования и гломерулосклероза в базальной мембране и почечных канальцах.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ: (REFERENCES)

1. Cohen M. P., Lautenslager G. T., Shearman C. W. Increased urinary type IV collagen marks the development of glomerular pathology in diabetic db/db mice // *Metabolism*. - 2001. - Vol. 50, № 12. - P. 1435-1440.
2. Okonogi H., Nishimura M., Utsunomiya Y., Hamaguchi K., Tsuchida H., Miura Y., Suzuki S., Kawamura T., Hosoya T., Yamada K. Urinary type IV collagen excretion reflects renal morphological alterations and type IV collagen expression in patients with type 2 diabetes mellitus // *Clin. Nephrol.* - 2001. - Vol. 55, № 5. - P. 357-364.
3. *European Journal of Heart Failure*(2020)22, 1342-1356.
4. Global Burden of Deasen Colaborators 2017, *Lancet* 2018,389-1858;2/Worg LV.
5. Kriz W, Lemley K., A 2015.
6. Patrakka J, Tryggvason K. 2009; Jefferson JA, Shankland SJ, Pichler RH. 2008)
7. Shankland SJ., 2006.
8. Schiffer M, Bitzer M, Roberts IS. 2001; Kim YH, Goyal M, Kurnit D. 2001.
9. Гадаев А.Г., Туракулов Р.И., Пирматова Н.В., Хужакулова Ф.И. Оценка функционального резерва почек у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19. *Нефрология*. 2022;26(3):59-65. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-3-59-65>.
10. Panchapakesan U, Pegg K, Gross S, et al. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells--renoprotection in diabetic nephropathy? *PLoS One*. 2013;8(2):e54442. doi: 10.1371/journal.pone.0054442.