

Цистатин С – биомаркер ремоделирования левого желудочка сердца у больных хронической болезнью почек

Т.Е. Руденко¹, И.М. Кутырина², М.П. Васильева², Н.И. Соломахина³, Е.С. Камышова¹

¹ научно-исследовательский отдел нефрологии Научно-исследовательского центра государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4

² кафедра нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4

³ кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4

Serum cystatin C is a biomarker for left ventricular remodeling in patients with chronic kidney disease

T.E. Rudenko¹, I.M. Kutyryna², M.P. Vasilyeva², N.I. Solomakhina³, E.S. Kamyshova¹

¹ Department of nephrology research center M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation, Rossolimo str, 11/4

² Department of nephrology and hemodialysis M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation, 119991, Rossolimo str, 11/4

³ Department of nephrology of hospital therapy M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation, 119991, Rossolimo str, 11/4

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, цистатин С, ГЛЖ, диастолическая дисфункция сердца

Цель исследования: оценить значение цистатина С в ремоделировании сердца у больных ХБП.

Материалы и методы: в исследование было включено 86 больных ХБП недиабетической этиологии. В 1-ю группу ($n=33$) были включены больные со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 89-45 мл/мин; во 2-ю ($n=33$) – с СКФ 44-15 мл/мин; в 3-ю ($n=20$) – со СКФ <15 мл/мин, получающие лечение гемодиализом. Проводили общеклиническое обследование и трансторакальное эхокардиографическое исследование, определяли уровень цистатина С в сыворотки крови.

Результаты: Средние значения цистатина С 1, 2, 3 группах составили $1489,49 \pm 520,76$ нг/мл; $2533,13 \pm 621,66$ нг/мл; $5166,02 \pm 1586,61$ нг/мл соотв. Цистатин С прямо коррелировал с наличием артериальной гипертензии ($\rho=0,5$, $p<0,0001$) и обратно – со СКФ ($\rho=-0,9$; $p<0,0001$).

Гипертрофия миокарда левого желудочка сердца (ГЛЖ) диагностирована у 52% больных. Обнаружена корреляционная связь между цистатином С и индексом массы миокарда левого желудочка сердца (ИММЛЖ) ($\rho=0,51$, $p<0,0001$) и ГЛЖ ($\rho=0,5$, $p<0,0001$). Диастолическая дисфункция (ДД) миокарда левого желудочка сердца ($E/A<1,0$) выявлена у 46% больных. У пациентов с ДД уровень сывороточного цистатина С был достоверно выше, чем у пациентов без ДД ($3013,14 \pm 337,6$ нг/мл vs $2088,12 \pm 199,67$ нг/мл; $p=0,01$), между цистатином С и ДД обнаружена связь ($\rho=0,3$, $p=0,01$). По данным многофакторного регрессионного анализа факторами, коррелирующими с цистатином С, были ИММЛЖ ($\beta=0,31$, $p=0,03$) и систолическое артериальное давление ($\beta=0,25$, $p=0,036$).

Адрес для переписки: Руденко Татьяна Евгеньевна

Телефон: +7 (499) 248-41-66 E-mail: atatianaer@yandex.ru

Заключение: у больных ХБП цистатин С был ассоциирован с ремоделированием сердца. Данный биомаркер являлся независимым фактором развития ГЛЖ сердца.

The aim of the study: was to investigate whether cystatin C is associated with cardiac remodeling in patients with chronic kidney disease (CKD).

Methods: The study included 86 patients with non-diabetic CKD. They were divided into 3 groups according to glomerular filtration rate (GFR): group one ($n=33$) with GFR 89-45 ml/min, group 2 ($n=33$) – 44-15 ml/min and hemodialysis patients ($n=20$) were included in the third group. All patients underwent echocardiography and cystatin C level measurement.

Results: The serum Cystatin C level in groups 1, 2, 3 were 1489.49 ± 520.76 ng/ml; 2533.13 ± 621.66 ng/ml; 5166.02 ± 1586.61 ng/ml, respectively. The level of serum Cystatin C positively correlated with arterial hypertension ($\rho=0.5$, $p<0.001$) and negatively correlated with GFR ($\rho=-0.9$; $p<0.0001$).

LVH was detected in 52% patients with CKD. The serum Cystatin C level correlated with left ventricular mass index ($\rho=0.51$, $p<0.0001$) and left ventricular hypertrophy (LVH) ($\rho=0.5$, $p<0.0001$). Left ventricular diastolic dysfunction ($E/A<1.0$) was detected in 46% patients with CKD. The Cystatin C level correlated with diastolic dysfunction ($\rho=0.3$, $p=0.01$), it was higher in patients with diastolic dysfunction than in patients without it (3013.14 ± 337.6 ng/ml vs 2088.12 ± 199.67 ng/ml; $p=0.01$, respectively).

Multiple regression analysis have showed that factors associated with the cystatin C level were left ventricular mass index ($\beta=0.31$, $p=0.03$) and systolic blood pressure ($\beta=0.25$, $p=0.036$).

Conclusion: In stage 3-5 CKD the high level of cystatin C were associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. The left ventricular mass index and systolic blood pressure correlated independently with the serum cystatin C level.

Key words: chronic kidney disease, cystatin C, left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction

Развитие хронической болезни почек (ХБП) сопровождается высокой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений. Уточнение механизмов развития кардиоренального синдрома актуально для современной нефрологии, учитывая эпидемический характер распространенности ХБП [6]. Так, по данным метаанализа 85 публикаций, включивших более 500 000 больных, наличие сердечно-сосудистого риска при поражении почек регистрировалось достаточно рано: уже при уровне СКФ менее 75 мл/мин, прогрессируя по мере утраты почечных функций [23].

Наличие ГЛЖ является прогностически неблагоприятным фактором, как в общей популяции, так и у больных с поражением почек [12]. По данным Paoletti E. с соавт. уже на ранних 1-2 стадиях ХБП ГЛЖ отмечается у 51% больных, а при ХБП 3-5 ст., выявляется в 78% случаев [19]. В работе А. Шутова с соавт. у больных с начальным нарушением функции почек наличие диастолической дисфункции было зарегистрировано у трети больных (35%) [7]. Развитие ГЛЖ и ишемия кардиомиоцитов приводят к активации процессов клеточного апоптоза, избыточной продукции внеклеточного матрикса и, в конечном счете, к фиброзу миокарда. Следствием этих процессов является прогрессивное нарушение сократимости и жесткости стенки миокарда, развитие систолической и/или диастолической дисфункции миокарда левого желудочка, электрической нестабильности миокарда [1, 16].

В качестве маркера кардиоренального синдрома обсуждают цистатин С [3, 2]. Он принадлежит к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ,

в постоянной концентрации экспрессируется всеми ядродержащими клетками организма, участвует в процессах внеклеточного и внутриклеточного протеолиза, предупреждая его избыточную активацию под воздействием протеаз. Его уровень не зависит от пола, возраста и мышечной массы. Цистатин С свободно фильтруется в клубочках почек, полностью метаболизируется в почечных канальцах, не подвергаясь секреции, что позволяет считать его более точным, по сравнению с креатинином, показателем состояния почечных функций, особенно у пациентов с начальной и умеренной стадиями почечной дисфункции [3, 2]. Накапливаются данные о его значении в оценке поражения органов-мишеней и предикторных качествах в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений у разных категорий больных [4, 5, 21, 22].

Цель нашего исследования – оценить значение цистатина С в ремоделировании сердца у больных ХБП.

Материалы и методы

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет, страдающие хронической болезнью почек II-V стадий недиабетической этиологии ($n=86$). У большинства больных причиной ХБП был хронический гломерулонефрит (56%), в остальных случаях среди причин ХБП были хронический тубулоинтерстициальный нефрит (22%), артериальная гипертензия (9%), хронический пиелонефрит (7%), поликистозная болезнь почек (6%). Из исследования были исключены па-

циенты с нефротическим синдромом, активными формами гломерулонефрита, системными васкулитами, злокачественной артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, заболеваниями легких и дыхательной недостаточностью.

Учитывая тот факт, что риск сердечно-сосудистых осложнений, по данным литературы, резко возрастает, начиная с ХБП 3б стадии (СКФ < 45 мл/мин), в нашем исследовании пациенты с ХБП 3а стадии (СКФ 45-59 мл/мин) были объединены в одну группу с пациентами с ХБП 2 стадии (СКФ 60-89 мл/мин), а пациенты с ХБП 3б стадии (СКФ 30-44 мл/мин) были объединены в одну группу с пациентами с ХБП 4 стадии (СКФ 15-29 мл/мин). Пациенты с ХБП 5 диализной стадии (СКФ < 15 мл/мин) составляли 3-ю группу; в контрольную группу были включены лица с сохраненной величиной СКФ (СКФ > 90 мл/мин). Таким образом, все пациенты были разделены на три

группы и группу-контроль. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Всем больным проведено общеклиническое обследование с определением уровня гемоглобина, сывороточного креатинина, концентраций в крови мочевой кислоты, холестерина, триглицеридов. СКФ определялась по клиренсу креатинина в пробе Реберга-Тареева.

Одновременно всем обследуемым определяли уровень цистатина С сыворотки «сэндвич» методом иммуноферментного анализа набором Human Cystatin C ELISA, BioVendor.

Референсные значения цистатина С, полученные в контрольной группе с сохраненной функцией почек, составляли 595,54-1044,5 нг/мл.

Для оценки функции сердца всем пациентам было проведено трансторакальное эхокардиографическое исследование в М- и В-режимах. Нарушения кардиогемодинамики оценивали по данным эхо-

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов с ХБП

СКФ, мл/мин	1-я группа 89-45	2-я группа 44-15	3-я группа < 15	4-я группа СКФ > 90 (контроль)	р
Анамнестические и физикальные данные	n=33	n=33	n=20	n=20	
Возраст, лет	46,18±14,59	44,97±12,69	46,6±13,63	40,1±10,34	>0,05*
Мужчины, чел (%)	19 (57,6%)	17 (51,5%)	13 (65%)	11 (55%)	>0,05*
Женщины, чел (%)	14 (42,4%)	16 (48,5%)	7 (35%)	9 (45%)	>0,05*
ИМТ, кг/м ²	27,16±4,15	26,35±4,25	25,98±3,54	23,11±2,83	>0,05*
Курение, чел (%)	11 (33,3%)	11 (33,3%)	11 (55,5%)	7 (35%)	>0,05*
Гиперлипидемия, чел (%)	16 (48,5%)	18 (64,5%)	9 (45%)	6 (30%)	>0,05*
Артериальная гипертензия в анамнезе, чел (%)	26 (78,8%)	29 (87,9%)	16 (80%)	0	>0,05*
САД на момент исследования ¹ , мм.рт.ст. (M±σ)	131,06±18,1	133,94±20,65	136,75±19,62	114,51±10,12	>0,05**; 0,04***
ДАД на момент исследования ¹ , мм.рт.ст. (M±σ)	81,67±11,64	84,71±10,75	85,5±10,99	70,5±5,71	>0,05** <0,01***
Лабораторные данные	n=33	n=33	n=20	n=20	
Гемоглобин, г/л Ме [25%; 75%]	133 [126,5; 151,95]	119 [106,5; 131,55]	112 [94,25; 120,25]	126,5 [122,25; 138,75]	<0,05*
Протеннурия, г/л (M±σ)	0,20±0,35	0,3±0,44	0,35±0,25	0,01±0,002	>0,05** <0,001***
Креатинин, мг/дл (M±σ)	1,48±0,55	2,95±1,04	10,13±3,7	0,98±0,11	<0,001*
Мочевая кислота, мкмоль/л (M±σ)	428,55±40,99	505,14±60,62	476,57±115,98	296,40±119,57	<0,001***; 0,35 ^x
Холестерин, ммоль/л (M±σ)	5,37±1,19	5,48±1,22	5,03±1,11	5,84±0,77	>0,05*

¹ все больные с АГ получали комплексную антигипертензивную терапию (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и/или блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы)

* достоверность различий в группах 1 и 2, 2 и 3, 3 и 4.

** достоверность различий в группах 1 и 2, 2 и 3

*** достоверность различий в группах 1 и 4, 2 и 4, 3 и 4

^x достоверность различий в группах 1 и 2

кардиографии (Эхо-КГ), проводимой по стандартному протоколу с использованием рекомендаций Американского Эхокардиографического общества. Определялись морфометрические показатели сердца: конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический размер (КСР), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), переднезадний размер левого предсердия (РЛП) и размер правого желудочка (РПЖ), см. Масса (г) миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле Devereux: $ММЛЖ = 0,8 \times [1,04 \times (ТМЖП + ТЗС + КДР)^3 - (КДР)^3] + 0,6$. Все вышеназванные показатели были разделены на площадь поверхности тела (S тела), м². Объемные показатели левого желудочка: конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический объемы (КСО) определяли по методу Simpson, мл. ГЛЖ диагностировалась при индексе массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) более 95 г/м² у женщин и более 115 г/м² у мужчин. Показатель систолической функции левого желудочка рассчитывался по следующей формуле: фракция выброса (ФВ) = $КДО - КСО / КДО \times 100, \%$. Диастолическая функция левого желудочка оценивалась в импульсно-волновом доплеровском режиме у больных с синусовым ритмом по типу трансмитрального диастолического кровотока гипертрофический (ГТ-ТМК, E/A < 1,0), псевдонормальный (ПТ-ТМК, E/A = 1,0-2,0) и рестриктивный (РТ-ТМК, E/A > 2,0).

При статистической обработке данных для про- тяженных переменных рассчитывали в зависимости от соответствия данных нормальному распределению среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ), стандартную ошибку среднего (m) или медиану, 25-й и 75-й процентиль – Me [25%,75%] и 95% доверительный интервал. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями применяли непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмана. При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий χ^2 по Pearson. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Всем пациентам с ХБП, включенным в наше исследование, проведено трансторакальное эхокардиографическое исследование и определен уровень цистатина С в сыворотке крови. Результаты представлены в табл. 2 и табл. 3 соотв.

Цистатин С прямо коррелировал с наличием артериальной гипертензии ($\rho = 0,5, p < 0,001$) и обратно – со СКФ ($\rho = -0,9; p < 0,0001$), достоверно нарастая ($p < 0,01$) по мере прогрессирования ХБП (табл. 3).

В нашем исследовании гипертрофия миокарда левого желудочка отмечена у 48 из 86 больных (52%). По мере утраты почечных функций ее частот-

Таблица 2

Данные ЭХО-КГ у пациентов с ХБП (M $\pm\sigma$)

СКФ, мл/мин	1-я группа 89-45	2-я группа 44-15	3-я группа < 15	4-я группа > 90 (контроль)	P
	n=33	n=33	n=20	n=20	
Индекс КДР ЛЖ, см/м ²	2,45 \pm 0,26	2,51 \pm 0,31	2,62 \pm 0,20	2,51 \pm 0,24	>0,05*
Индекс КСР ЛЖ, см/м ²	1,48 \pm 0,22	1,53 \pm 0,22	1,66 \pm 0,21	1,55 \pm 0,13	>0,05*
ИММЛЖ, г/м ² Me [25%;75%]	93,43 [76,74; 115,79]	98,21 [88,06; 120,03]	121,18 [95,98; 144,24]	82,59 [63,64; 88,53]	<0,0001**
Индекс РПЖ, см/м ²	1,24 \pm 0,21	1,19 \pm 0,22	1,25 \pm 0,19	1,17 \pm 0,09	>0,05*
Индекс РЛП, см/м ²	1,86 \pm 0,24	1,91 \pm 0,27	2,01 \pm 0,19	1,76 \pm 0,17	>0,05*
Индекс объема ЛП, мл/м ²	23,38 \pm 6,10	23,87 \pm 6,22	29,14 \pm 8,42	17,32 \pm 4,53	<0,05***
Индекс РПП, см/м ²	1,73 \pm 0,21	1,69 \pm 0,26	1,76 \pm 0,05	1,64 \pm 0,23	>0,05*
Индекс объема ПП, мл/м ²	21,61 \pm 4,29	20,84 \pm 4,58	23,61 \pm 4,19	16,45 \pm 4,8	>0,05*
ФВ, %	68,45 \pm 7,62	66,79 \pm 7,15	65,10 \pm 6,94	68,65 \pm 6,01	>0,05*
Доплер-ЭХО-КГ	n=33	n=33	n=20	n=20	
E/A	1,07 \pm 0,31	1,1 \pm 0,33	0,95 \pm 0,26	1,54 \pm 0,33	<0,05***
Гипертрофический тип ТМК1, чел (%)	15 (45,5%)	12 (36,4%)	13 (65%)	0	<0,05**
Псевдонормальный тип ТМК, чел (%)	0	0	0	0	
Рестриктивный тип ТМК, чел (%)	0	0	0	0	

¹ ТМК – трансмитральный кровоток

* достоверность различий в группах 1 и 2, 2 и 3, 3 и 4.

** достоверность различий в группах 2 и 3, 1 и 4, 2 и 4, 3 и 4

*** достоверность различий в группах 1 и 4, 2 и 4, 3 и 4

Таблица 3

Уровень цистатина С (сыворотки крови) на разных стадия ХБП

	Контроль СКФ >90 мл/мин	ХБП 2-3а (СКФ 89-45 мл/мин)	ХБП 3б-4 (СКФ 44-15 мл/мин)	ХБП 5 (СКФ < 15 мл/мин)	
Цистатин С, нг/мл (M±σ)	820,08±224,54	1489,49±520,76	2533,13±621,66	5166,02±1586,61	p<0,01

Таблица 4

Связь сывороточного цистатина С с гипертрофией миокарда левого желудочка у пациентов с ХБП

	Цистатин С, нг/мл (M±m)			
	Контроль СКФ > 90 мл/мин	ХБП 2-3а (СКФ 89-45 мл/мин)	ХБП 3б-4 (СКФ 44-15 мл/мин)	ХБП 5 (СКФ <15 мл/мин)
ГЛЖ есть	–	1672,94±164,69	2936,39±152,42	5489,02±484,32
ГЛЖ нет	820,08±57,97	1363,37±119,77	2327,26±192,19	4390,81±502,87
		p<0,05	p<0,05	p<0,05

та нарастала, составляя в 1, 2 и 3 группах больных ХБП – 42,4 %, 63,6% и 80% соотв. Среди факторов риска, значимыми для повышения ИММЛЖ, оказались возраст ($\rho=0,32, p=0,001$), пол ($\rho=0,38, p<0,001$), наличие АГ ($\rho=0,53, p<0,001$), ИМТ ($\rho=0,39, p<0,0001$), ХС ($\rho=0,2, p<0,02$) и снижение СКФ ($\rho=-0,49, p<0,0001$).

Обнаружена сильная корреляционная связь между цистатином С и ИММЛЖ

($\rho=0,51, p<0,0001$) и ГЛЖ ($\rho=0,5, p<0,0001$). Причем ее частота увеличивалась по мере нарастания уровня сывороточного цистатина С (рис. 1, табл. 4).

В нашем исследовании у 40 из 86 пациентов ХБП (46%) выявлен гипертрофический тип диастолической дисфункции (1 тип) миокарда левого желудочка. Диастолическая дисфункция 2-го и 3-го типов не выявлена. У пациентов 3-й группы, т.е. получающих лечение гемодиализом, гипертрофический тип диастолической дисфункции (1 тип) был диагностирован у 13 из 20 больных (65%), что в 1,5-2 раза чаще по сравнению с больными на додиализной стадии (рис. 2). Достоверных различий между группами 1 и 2 не выявлено (45,5% и 36,4% соотв., $p>0,05$). На-

личие ДД обратно коррелировало со СКФ ($\rho=-0,35, p=0,001$).

Среди традиционных сердечно-сосудистых факторов риска единственно значимым для развития ДД оказалась АГ ($\rho=0,33, p=0,001$). Следует отметить, так как все пациенты на момент исследования получали комбинированную антигипертензивную терапию (β -блокаторы, иАПФ, блокаторы кальциевых каналов), средний уровень АД в группах достоверно не отличался (табл. 1), однако был достоверно выше, чем в контрольной группе. Тем не менее, у всех пациентов с ХБП и диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка 1 типа средний уровень АД (M±m) был достоверно выше ($p<0,05$), чем у пациентов без диастолической дисфункции (САД: $134,5\pm 2,81$ vs $127,12\pm 2,46$ соответственно, $p=0,045$; ДАД: $85,0\pm 1,55$ vs $79,7\pm 1,42$ соответственно, $p=0,04$). Между ГЛЖ и ДД выявлена тесная связь ($\rho=0,5, p<0,0001$).

По данным корреляционного анализа обнаружена слабая, но достоверная связь ($\rho=0,3, p=0,01$) цистатина С с диастолической дисфункцией (рис. 3).

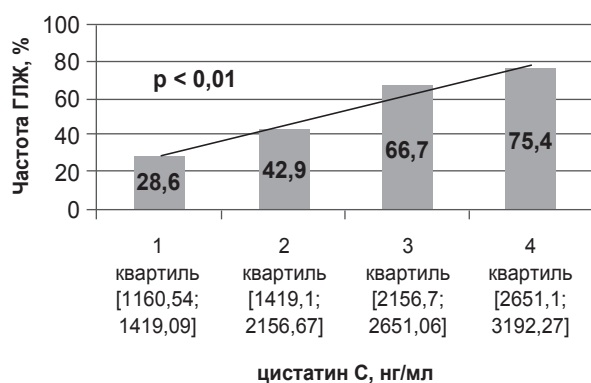


Рис. 1. Частота гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) в зависимости от сывороточного уровня цистатина С

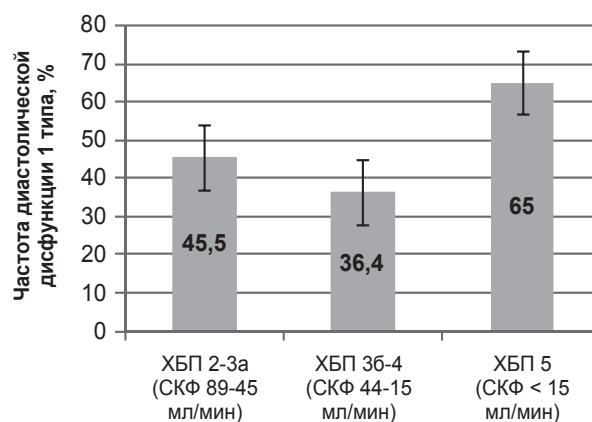


Рис. 2. Частота развития диастолической дисфункции миокарда левого желудочка 1 типа в зависимости от СКФ

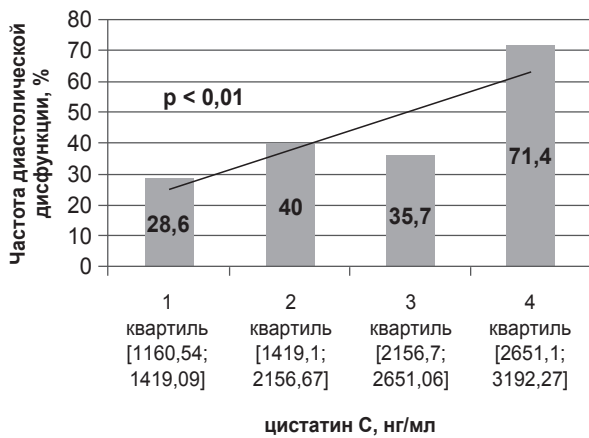


Рис. 3. Частота диастолической дисфункции миокарда левого желудочка 1 типа в зависимости от сывороточного уровня цистатина С

У пациентов с диастолической дисфункцией уровень сывороточного цистатина С достоверно был выше, чем у пациентов без диастолической дисфункции ($3013,14 \pm 337,6$ нг/мл vs $2088,12 \pm 199,67$ нг/мл; $p=0,01$), однако в отдельных группах ХБП его уровень у пациентов с диастолической дисфункцией достоверно не отличался от такового у пациентов без диастолической дисфункции (рис. 4).

В нашем исследовании выявлена положительная связь между диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка 1 типа и индексом объема левого предсердия ($\rho=0,36$, $p<0,0001$). У всех пациентов ХБП при наличии диастолической дисфункции индекс объема левого предсердия был достоверно выше, чем у пациентов без диастолической дисфункции ($26,68 \pm 1,13$ мл/м² vs $21,54 \pm 0,83$ мл/м² соотв., $p<0,05$). Однако в отдельных группах данной закономерности не выявлено. Выявлена связь индекса объема левого предсердия не только со СКФ ($\rho=-0,35$, $p=0,001$), но и с цистатином С ($\rho=0,44$, $p=0,001$). При наличии дилатации левого предсердия у пациентов с ХБП уровень цистатина С был достоверно выше, чем у пациентов с нормальным

размером левого предсердия ($3750,21 \pm 574,41$ нг/мл vs $2174,85 \pm 174,25$ нг/мл, $p=0,03$).

По данным однофакторного регрессионного анализа факторами, коррелирующими с цистатином С в нашем исследовании у всех пациентов с ХБП, являются САД, ИММЛЖ, трансмитральный кровоток (Е/А), индекс объема левого предсердия, индекс размера правого желудочка. При многофакторном анализе сохраняют свою значимость ИММЛЖ ($\beta=0,31$, $p=0,03$) и САД ($\beta=0,25$, $p=0,036$) (табл.5). В отдельных группах данных закономерностей не получено.

Обсуждение

При проведении клинико-лабораторного исследования у больных ХБП недиабетической этиологии ГЛЖ выявлена в 58% случаев, диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка 1 типа – в 46%. Уровень цистатина С достоверно повышался по мере прогрессирования почечной недостаточности. Обнаружены связи данного биомаркера с показателями ремоделирования миокарда: ИММЛЖ, ГЛЖ, диастолической дисфункцией, индексом объема левого предсердия. При многофакторном анализе цистатин С, наряду с наличием АГ, был независимой детерминантой структурно-функциональных изменений сердца.

Данные ряда крупных исследований позволяют предположить, что цистатин С является не просто маркером, отражающим наличие почечной дисфункции, но и маркером доклинического структурно-функционального поражения сердца [9, 13, 20, 17].

В Dallas Heart Study, повышение концентраций этого биомаркера было независимо ассоциировано с массой миокарда левого желудочка, концентрическим типом ремоделирования миокарда и утолщением его стенки [20]. В Heart and Soul Study, у больных с поражением коронарных сосудов без клинических признаков сердечной недостаточности, повышение уровня цистатина С коррелировало с наличием ГЛЖ и диастолической дисфункцией

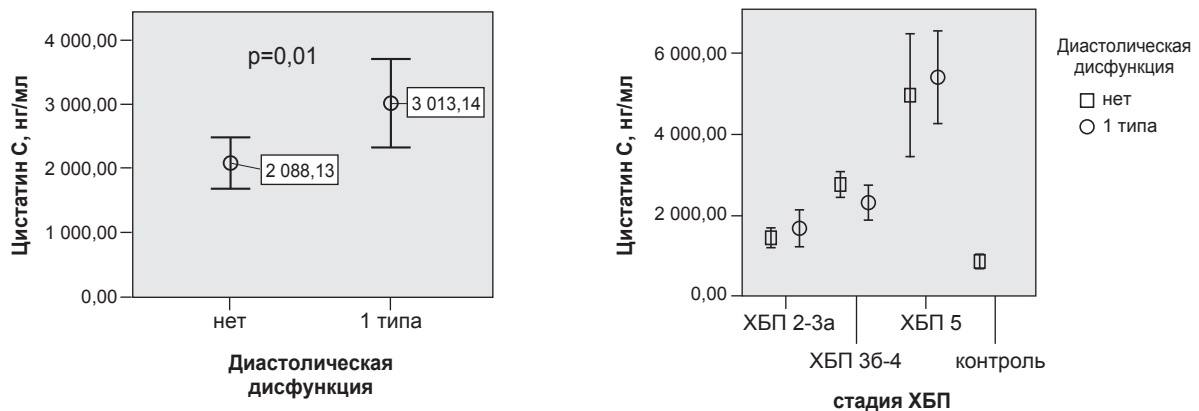


Рис. 4. Связь среднего уровня цистатина С с наличием диастолической дисфункции миокарда левого желудочка 1 типа у пациентов с ХБП

Таблица 5

Факторы, коррелирующие с сывороточным уровнем цистатина С у пациентов с ХБП додиализной стадии по данным регрессионного анализа

Показатель	Линейный однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	Beta	t	p	Beta	t	p
ИММЛЖ, г/м ²	0,35	3,07	0,003	0,29	2,25	0,02
Е/А	-0,39	3,45	0,001	-0,16	1,74	>0,05
Индекс объема ЛП, мл/м ²	0,27	2,34	0,02	0,04	0,35	>0,05
Индекс размера ПЖ, см/м ²	0,21	1,74	0,04	0,09	0,75	>0,05
САД, мм рт.ст.	0,43	4,0	<0,0001	0,25	2,14	0,036

[13]. В многонациональном крупном ($n=4970$) исследовании MESA у лиц, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний, по мере повышения уровня цистатина С отмечалось снижение конечных диастолического и систолического объемов левого желудочка сердца независимо от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [9]. За 8-летний период наблюдения в Cardiovascular Health Study у пациентов > 65 лет, не имеющих сердечной недостаточности, оценивали риск развития систолической или диастолической дисфункции миокарда левого желудочка [17]. Между повышенной концентрацией цистатина С и возникновением систолической дисфункции имела линейная зависимость, тогда как самый высокий квартиль этого биомаркера (>1,2 мг/дл) был предиктором развития диастолической дисфункции [17]. В другой работе у больных с заболеваниями сердца (ИБС, аритмии, кардиомиопатии, застойная сердечная недостаточность и клапанные поражения сердца) с сохраненной фракцией выброса независимые корреляции между показателями диастолической дисфункции миокарда левого желудочка (снижение трансмитрального кровотока, увеличение диаметра левого предсердия) и цистатином С сыворотки крови, в том числе в когорте больных без ХБП, позволили авторам считать его суррогатным маркером диастолической дисфункции [18].

Обсуждается несколько механизмов участия цистатина С в поражении сердечно-сосудистой системы. Во-первых, связь между повышением цистатина С и развитием ремоделирования сердца может быть опосредована за счет наличия АГ [20, 22]. Это предположение совпадает с нашими данными. Данный биомаркер может отражать наличие гипертензивного фенотипа и опосредованно влиять на развитие концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка [20, 22]. Так, в проспективном исследовании MESA Study ($n=2767$, срок наблюдения 3 года, средний возраст 58 лет), была выявлена независимая связь между цистатином С и АГ, причем каждое повышение его концентрации на 0,2 мг/дл (15 nmol/L) увеличивало частоту возникновения «новых случаев» АГ на 15% [14]. В эксперименте при ГЛЖ, индуцированной АГ, уровень мРНК цистатина С в миокарде был значительно

повышен, что не обнаруживалось у больных сердечной недостаточностью, вызванной гипертонией, подтверждая тем самым участие цистатина С в процессах ремоделирования сердца [10]. Наличие ГЛЖ сопряжено с развитием диастолической дисфункции, которая приводит к гемодинамической перегрузке левого предсердия и его дилатации, что подтверждается в нашей работе (повышение уровня цистатина С у больных с диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка и дилатацией левого предсердия), совпадающими с результатами других исследований [13, 18]. Это может быть обусловлено тесной связью между цистатином С и АГ ($\rho=0,5$, $p<0,001$). В нашем исследовании цистатин С был независимо ассоциирован с ГЛЖ (ИММЛЖ $\beta=0,29$, $p=0,02$) и АГ ($\beta=0,25$, $p=0,036$).

Во-вторых, накапливаются данные о прямом влиянии цистатина С на структурно-функциональные изменения сердца, независимо от наличия АГ или состояния почечных функций [11]. Дисбаланс между цистеиновыми протеазами (катепсины В, S, К) и их ингибитором (цистатином С) приводит к нарушению процессов обмена клеточного матрикса. В эксперименте в миокарде у мышей с сердечной недостаточностью, индуцированную гипоксией, повышение концентраций цистатина С локально ингибировало биоактивность катепсина В, что способствовало накоплению основных белков экстрацеллюлярного матрикса фибронектина и коллагена I/III типа в миокарде [24]. В другой работе избыток мРНК и концентрации цистатина С в ткани левого желудочка был сопоставим у обследуемых, имеющих сердечную недостаточность, вызванную АГ, и в группе контроля [10]. Данное расхождение может объясняться различными ответами на ишемию и на соль-индуцированную АГ. Роль катепсинов и цистатина в развитии патологии сердца требует дальнейшего изучения.

Учитывая более точное значение цистатина С в определении значения СКФ по сравнению с другими методами, он позволяет идентифицировать пациентов с повышенным риском прогрессирования как ХБП, так и сердечно-сосудистых осложнений, которые ранее относились к категории «низкого риска», если использовались расчетные методы

СКФ или сывороточный креатинин [22]. Однако отсутствуют терапевтические стратегии, основанные на стратификации риска с использованием цистатина. Вероятно, у этого контингента можно ожидать пользу от применения более «агрессивных» превентивных мер, например, таких как снижение АД до целевых значений. Сообщается о снижении уровня цистатина С у больных АГ при лечении блокаторами рецепторов ангиотензина II, который не зависел от снижения АД [15]. Показано благоприятное влияние терапии статинами на уровень цистатина С или катепсина S [8]. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение механизмов развития кардиоренального синдрома для снижения сердечно-сосудистого риска у больных ХБП.

В нашем исследовании у больных ХБП развитие ГЛЖ и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка сердца были диагностированы в 52% и 46% случаев соотв. По мере утраты почечных функций отмечалось достоверное повышение концентраций цистатина С. Обнаружены корреляции между данным биомаркером и структурно-функциональными показателями сердца (повышением ИММЛЖ, наличием диастолической дисфункции, индексом объема левого предсердия). По данным многофакторного регрессионного анализа цистатин С наряду с систолическим АД являлся независимым фактором развития ГЛЖ сердца.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Бадаева С.В., Толмиллина Н.А., Бикбов Б.Т. и др. Структурно-функциональные изменения миокарда при прогрессирующей хронической почечной недостаточности. Нефрология и диализ. 2006. 8 (3): 232-239.
2. Вельков В.В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Клинико-лабораторный консилдум. 2010. 5(36): 23-31.
3. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эммануэль В.А. Цистатин С в современной медицине. Нефрология. 2012. 16(1): 22-39.
4. Панфилова Е.Ю., Резниченко Н.Е., Даниковцева Е.Н., и соавт. Биомаркер поражения почек цистатин С ассоциирован с тяжестью сердечной недостаточности у больных с нарушением систолической функции левого желудочка. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2010. 2: 38-41.
5. Ребров А.П., Куклина А.А. Цистатин С и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии. Клиническая нефрология. 2013. 2: 19-24.
6. Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии. Consilium Medicum. 2014. 07: 51-64.
7. Шутлов А.М., Ивашкина Т.Н., Куликова Е.С., Кондратьева. Н.И. Ремоделирование левого желудочка сердца

у больных с хронической почечной недостаточностью без выраженной анемии. Нефрология. 2001. 5 (1): 44-47.

8. *Abisi S., Burnand KG., Humphries J., et al.* Effects of statins on proteolytic activity in the wall of abdominal aortic aneurysms. Br J Surg. 2008. 95: 333-337.

9. *Agarwal S., Thoban V., Shlipak MG., et al.* Association between cystatin and MRI measures of left ventricular structure and function: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Int J Nephrol. 2011: 153868. doi: 10.4061/2011/153868. Epub 2011 Oct 1.

10. *Cheng XW., Obata K, Kuzuya M et al.* Elastolytic cathepsin induction/ activation system exists in myocardium and is up-regulated in hypertensive heart failure. Hypertension. 2006. 48: 979-987.

11. *Cheng XW., Shi GP., Kuzuya M., et al.* Role for cysteine protease cathepsins in heart disease. Focus on biology and mechanisms with clinical implication. Circulation. 2012. 125: 1551-1562.

12. *Glassock RJ., Pecoita-Filho R., Barberato SH.* Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. CJASN. 2009. 4: S79-91.

13. *Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, et al.* Cystatin C, left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction: data from Heart and Soul Study. J Cardiol. 2006. 12(8): 601-607.

14. *Kestenbaum B, Rudser KD, de B I, et al.* Differences in kidney function and incident hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Ann Intern Med. 2008. 148: 501-508.

15. *Koc Y., Mazzi E., Sakaci T., et al.* Effects of olmesartan on serum cystatin C levels in patients with essential hypertension. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011. 15: 1389-1394.

16. *London GM.* Left ventricular hypertrophy: why does it happen? Nephrol Dial Transpl. 2003. 18(8): p. viii2-viii6.

17. *Moran A, Katz R, Smith NL, et al.* Cystatin C concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure. J Card Fail. 2008. 14: 19-26.

18. *Nosaka K, Nakamura K, Kusano K, et al.* Serum cystatin C as a biomarker of cardiac diastolic dysfunction in patients with cardiac disease and preserved ejection fraction. Congest Heart Fail. 2013. 19 (4): 35-39.

19. *Paoletti E., Bellino D., Cassottana P., et al.* Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. Am J Kidney Dis. 2005. 46: 320-327.

20. *Patel PC, Ayers CR, Murphy SA, et al.* Association of cystatin C with left ventricular structure and function: the Dallas Heart Study. Circ Heart Fail. 2009. 2(2): 98-104.

21. *Peralta CA., Katz R., Sarnak MJ, et al.* Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. JASN 2011. 22: 147-155.

22. *Taglieri N., Koenig W, Kaski JC.* Cystatin C and Cardiovascular Risk. Clinical Chemistry. 2009. 55(11): 1932-1943.

23. *Vanholder R., Massy Z., Argiles A., et al.* Chronic kidney disease as a cause of cardiovascular morbidity and mortality. Nephrol Dial Transplant. 2005. 20: 1048-1056.

24. *Xie L, Terrand J, Xu B et al.* Cystatin C increases in cardiac injury: a role in extracellular matrix protein modulation. Cardiovasc Res. 2010. 87: 628-635.

Дата получения статьи: 17.03.2015

Дата принятия к печати: 04.06.2015