

Взаимосвязь цистатина С со структурно-функциональными изменениями левого желудочка у лиц с различным сердечно-сосудистым риском

Муркамилов И. Т.^{1,3}, Фомин В. В.², Сабиров И. С.³, Юсупов Ф. А.⁴

Цель. Изучить взаимосвязь сывороточного цистатина С со структурно-функциональными изменениями левого желудочка (ЛЖ) у лиц с различным сердечно-сосудистым риском (ССР).

Материал и методы. Обследовано 267 пациентов с низко-умеренным (I — группа, n=58); высоким (II — группа, n=80) и очень высоким (III — группа, n=129) ССР. Оценивались содержание сывороточного цистатина С, креатинина и липидного спектра крови, фильтрационная функция почек, показатели эхокардиографии.

Результаты. Среди всех участников исследования (n=267) у 194 пациентов в 72,6% случаев наблюдалось повышение уровня сывороточного цистатина С, у 165 исследуемых лиц в 61,7% случаев были обнаружены признаки гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ). Повышение сывороточного цистатина С выявлялось в 51,7% случаев в I группе, 75,0% — во II группе и 80,6% — в III группе. Показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI и F. Ноек были следующими: 100,2±17,0 мл/мин/1,73 м² и 84,8±15,5 мл/мин/1,73 м², p<0,05 в I группе; 81,2±21,6 мл/мин/1,73 м² и 63,1±18,3 мл/мин/1,73 м², p<0,05 во II группе; 63,0 (32,0;93,0) мл/мин/1,73 м² и 55,1 (22,1;70,7) мл/мин/1,73 м² — в III группе. Выявляемость ГЛЖ нарастала по мере увеличения степени ССР (43,1% — в I группе; 66,2% — во II и 67,4% в III группах). Относительная толщина стенки (ОТС, ед.) существенно увеличивалась у обследуемых от I (0,34±0,04 ед.) до II (0,37±0,08 ед.) и III групп (0,38±0,06 ед.). Во всех группах значимо преобладал эксцентрический вариант ГЛЖ. Установлено, что уровень сывороточного цистатина С прямо коррелировал с индексированной массой миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, r=0,268, p<0,05) и ОТС ЛЖ (r=0,190, p<0,05) с одной стороны, а также обратная взаимосвязь наблюдалась между ИММЛЖ и СКФ по цистатину С (r=-0,324, p<0,05).

Заключение. Результаты исследования продемонстрировали, что по мере увеличения степени ССР отмечается значимое повышение как сывороточного уровня цистатина С, так и величины ИММЛЖ. Высокие уровни сывороточного цистатина С тесно связаны с нарастанием ИММЛЖ и изменениями величины ОТС. В свою очередь, увеличение ИММЛЖ негативно коррелировало с фильтрационной функцией почек у пациентов с различными ССР. Среди структурных изменений ЛЖ во всех трех группах преобладали эксцентрические варианты ГЛЖ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, цистатин С, скорость клубочковой фильтрации, гипертрофия левого желудочка.

Отношения и деятельность: нет.

¹Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, Бишкек, Киргизия; ²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия; ³Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, Киргизия; ⁴Ошский государственный университет, Ош, Киргизия.

Муркамилов И. Т.* — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-8513-9279, Фомин В. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, проректор по инновационной и клинической деятельности, зав. кафедрой факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0002-2682-4417, Сабиров И. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии № 2, ORCID: 0000-0002-8387-5800, Юсупов Ф. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии, ORCID: 0000-0003-0632-6653.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
murkamilov.i@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГТГ — гипертриглицеридемия, ГХС — гиперхолестеринемия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОТС — относительная толщина стенки, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 16.02.2023

Рецензия получена 07.04.2023

Принята к публикации 19.04.2023



Для цитирования: Муркамилов И. Т., Фомин В. В., Сабиров И. С., Юсупов Ф. А. Взаимосвязь цистатина С со структурно-функциональными изменениями левого желудочка у лиц с различным сердечно-сосудистым риском. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2S):5368. doi:10.15829/1560-4071-2023-5368. EDN CZTSUV

Association of cystatin C with changes of left ventricular structure and function in individuals with different cardiovascular risk

Murkamilov I. T.^{1,3}, Fomin V. V.², Sabirov I. S.³, Yusupov F. A.⁴

Aim. This study aims to investigate the association of cystatin C with changes of left ventricular structure and function in individuals with different cardiovascular risk (CVR).

Material and methods. 267 patients with low-moderate (group I, n=58), high (group II, n=80) and extremely high (group III, n=129) CVR were examined. The level of serum cystatin C, creatinine and blood lipid spectrum, filtration rate of the kidneys and echocardiography indicators were estimated.

Results. Among all the study participants (n=267), 194 patients (72,6% of cases) had the increased level of serum cystatin C; 165 patients (61,7% of cases) showed the signs of the left ventricular hypertrophy (LVH). The increased level of serum cystatin C was observed in 51,7% of cases in group I; 75,0% — in group II and

80,6% — in group III. The values of glomerular filtration rate (GFR) calculated using the CKD-EPI and F. Hoek formula were the following: 100,2±17,0 ml/min/1,73 m² and 84,8±15,5 ml/min/1,73 m², p<0,05 in group I; 81,2±21,6 ml/min/1,73 m² and 63,1±18,3 ml/min/1,73 m², p<0,05 in group II; 63,0 (32,0;93,0) ml/min/1,73 m² and 55,1 (22,1;70,7) ml/min/1,73 m² — in group III. The LVH detection increased with the increase of the CVR degree (43,1% — in group I; 66,2% — in group II and 67,4% in group III). Relative wall thickness (RWT, units) increased significantly from the patients of group I (0,34±0,04 units) to the patients of group II (0,37±0,08 units) and III (0,38±0,06 units). Eccentric variant of LVH significantly prevailed in all the groups. On one side, it was found that the level of serum cystatin C was in direct correlation with left ventricular mass index (LVMI, r=0,268, p<0,05) and left

ventricular RWT ($r=0,190$, $p<0,05$), and on the other side, the inverse relationship between LVMI and GFR for cystatin C was observed ($r=-0,324$, $p<0,05$).

Conclusion. The results of the study showed that the level of serum cystatin C and LVMI value significantly increase with the increase of the CVR degree. The high levels of serum cystatin C are closely associated with the increase of LVMI and the changes in the RWT value. In turn, the increase of LVMI negatively correlated with filtration rate of the kidneys in patients with different CVR. Concerning the structural changes in the left ventricle, eccentric HLV prevailed in all the three groups.

Keywords: cardiovascular risk, cystatin C, glomerular filtration rate, left ventricular hypertrophy.

Relationships and Activities: none.

¹I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical, Bishkek, Kyrgyz; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ³Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz; ⁴Osh State University, Osh, Kyrgyz.

Murkamilov I. T.* ORCID: 0000-0001-8513-9279, Fomin V. V. ORCID: 0000-0002-2682-4417, Sabirov I. S. ORCID: 0000-0002-8387-5800, Yusupov F. A. ORCID: 0000-0003-0632-6653.

*Corresponding author:
murkamilov.i@mail.ru

Received: 16.02.2023 **Revision Received:** 07.04.2023 **Accepted:** 19.04.2023

For citation: Murkamilov I. T., Fomin V. V., Sabirov I. S., Yusupov F. A. Association of cystatin C with changes of left ventricular structure and function in individuals with different cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2S):5368. doi:10.15829/1560-4071-2023-5368. EDN CZTSUV

Ключевые моменты

- С увеличением сердечно-сосудистого риска (ССР) нарастает частота дисфункции почек, а определение данных нарушения экскреторной функции почек у лиц с высоким ССР надежно обеспечивает эффективную вторичную профилактику атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.
- Помимо общепризнанных маркеров ССР актуальным является изучение новых, в то же время информативных биомаркеров развития сердечно-сосудистых событий, в частности цистатина С.
- По мере увеличения степени ССР отмечается повышение как сывороточного уровня цистатина С, так и величины структурно-функциональных изменений левого желудочка, что является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий.

Наличие хронической болезни почек (ХБП) существенно повышает сердечно-сосудистый риск (ССР). В соответствии с исследованиями [1, 2], проведенными за последние годы [3], частота встречаемости дисфункции почек среди лиц с высоким и очень высоким ССР увеличивается. Между патологией сердечно-сосудистой системы и функциональными способностями почек существует тесная взаимосвязь [4]. Накопленные экспериментальные, клинические и лабораторные данные взаимного влияния сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем легли в основу создания понятия "кардиоренальный синдром" [5]. Взаимоусугубляющее поражение почек и сердца в данной ситуации существенно увеличивает риск неблагоприятного прогноза [6]. В этой связи в последние годы активно изучаются сывороточные

Key messages

- The frequency of the kidney dysfunction increases with the increase of cardiovascular risk (CVR), and the detection of the disorders of excretory renal function in patients with high CVR reliably provides the effective secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases.
- In addition to generally accepted markers of CVR, it is important to investigate new and, simultaneously, informative biomarkers, particularly cystatin C, to predict the development of cardiovascular events (CVE).
- Both level of serum cystatin C and values of the left ventricular structure and function changes increase with the increase of CVR degree, and this is an independent predictor of CVE.

биомаркеры заболеваний почек и сердца. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная на основе сывороточного креатинина, дает представление о тяжести ХБП и прогнозирует степень ССР [2, 3]. Необходимо отметить, что биомаркером возникновения ХБП на ранних его этапах является цистатин С, прирост которого опережает повышение креатинина крови в среднем на 5 лет. Принимая во внимание этот факт, ведущие эксперты рекомендовали для повышения точности оценки СКФ использовать сывороточный цистатин С в качестве дополнительного к креатинину способа определения состояния экскреторной функции почек [2, 7]. Важным моментом для практической медицины является тот факт, что однократное измерение сывороточного уровня цистатина С позволяет надежно определить значение СКФ [7]. Как показывают данные проведенных исследований [8, 9], вероятность ССР имеет обратную связь со снижением СКФ. Однако остаются недостаточно изученными вопросы корреляции между концентрацией цистатина С и структурно-функцио-

нальным состоянием левого желудочка (ЛЖ) при различных ССР.

Цель исследования: изучить взаимосвязь сыровоточного цистатина С со структурно-функциональными изменениями ЛЖ у лиц с различным ССР.

Материал и методы

Одномоментное поперечное исследование проводилось с февраля 2021г по октябрь 2022г. В исследование было включено 267 пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделениях терапевтического профиля Национального госпиталя при Министерстве здравоохранения Киргизской Республики. Пациенты были в возрасте от 22 до 86 лет (средний возраст $55,6 \pm 12,2$ года). Критериями включения являлись: наличие одного и более факторов ССР из перечисленных: концентрация общего холестерина (ХС) $\geq 5,01$ ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) $\geq 3,01$ ммоль/л, триглицериды (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л, курение, артериальная гипертензия (АГ), стабильные формы ишемической болезни сердца, сахарный диабет, атеросклеротическое поражение каротидных и феморальных артерий, а также ишемический инсульт в анамнезе. Критериями невключения явились: отказ пациента от исследования, острое повреждение почек, острый коронарный синдром, дисфункция щитовидной железы, ХБП на 5Д стадии, клапанные патологии сердца, лица со злокачественными новообразованиями, лихорадочные пациенты, наличие морбидного ожирения. В настоящей работе были строго соблюдены принципы Хельсинкской декларации, а методология и протокол исследования были обсуждены и одобрены независимым локальным этическим комитетом "Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана" (протокол № 3 от 12 мая 2021г). Все участники подписывали форму информированного согласия на проведение исследования. Суммарный ССР вычислялся с использованием шкалы SCORE. Все обследуемые были подразделены на лица с низко-умеренным (от 0 до 4%) (I — группа, n=58); высоким (от 5 до 9%) (II — группа, n=80) и очень высоким (>10%) (III — группа, n=129) риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В клинической части исследования всем пациентам определялись уровни артериального давления (по методу Короткова), частота сердечных сокращений, индекс массы тела, собирався подробный анамнез. Эхокардиография всем участникам исследования была выполнена по общепринятой методике, где определялись линейные размеры ЛЖ: конечный систолический размер ЛЖ, конечный диастолический размер ЛЖ, ударный объем, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки ЛЖ. Кроме того, рассчитались индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и характер структурных изменений

ЛЖ согласно международным рекомендациям [10, 11]. Выделялись следующие варианты структурных изменений ЛЖ: концентрическое ремоделирование (относительная толщина стенки (ОТС) $>0,42$ ед., показатель ИММЛЖ в норме), эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) (ИММЛЖ выше нормы, показатель ОТС $<0,42$ ед.), концентрическая ГЛЖ (ИММЛЖ выше нормы, показатель ОТС $>0,42$ ед.). При значении ИММЛЖ >115 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин диагностировалось наличие ГЛЖ. В лабораторной части исследования оценивались уровни общего ХС, ХС ЛНП, ХС липопротеидов высокой плотности и ТГ. По уровню сыровоточного креатинина и цистатина С оценивалось функциональное состояние почек с использованием формул CKD-EPI "Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration" и F. Hoek, соответственно. Референсные значения концентрации цистатина С в сыровотке крови составляли 0,40–0,99 мг/л. Согласно положению Научного общества нефрологов России (НОНР), определялись категории функционального состояния почек [12].

Статистическая обработка. Данные, полученные в ходе настоящего исследования, были обработаны с помощью программы Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США) и Statistica 10,0 (StatSoft Inc., США). Описание признаков, отличных от нормального распределения, представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me — медиана, Q1 и Q3 — первый и третий квартили. При характере распределения данных, отличном от нормального, применялись непараметрические методы: критерий Манна-Уитни. Значимость различий между подгруппами оценивалась с помощью Т-критерия Стьюдента (для переменных с нормальным распределением), теста Манна-Уитни (для переменных с непараметрическим распределением). При определении взаимосвязей между различными параметрами проводился корреляционный анализ. Непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмэна применялся для определения корреляции параметров, которые имеют неправильное распределение, а для параметров с нормальным распределением использовался коэффициент парной корреляции Пирсона. Уровнем статистической достоверности считалось значение $p < 0,05$.

Результаты

В настоящее исследование было включено 267 пациентов с низким и умеренным ССР (58, 21,7%), высоким ССР (80, 30,0%) и очень высоким ССР (129, 48,3%). В целом доля мужчин и женщин составила 135 (50,6%) и 132 (49,4%), соответственно. Как показано в таблице 1, у лиц из группы с низким и умеренным ССР число женщин оказалось существенно выше (72,4% и 27,6%, $p < 0,05$). Тогда как среди обследованных из группы высокого (67,5% и 32,5%, $p < 0,05$) и очень высокого (68,4% и 49,6%, $p < 0,05$) ССР чис-

ленность мужчин значительно превалировала. Средний возраст женщин во всех трех подгруппах был немного выше. Во II подгруппе количество и доля пациентов с АГ составили ($n=47$; 58,7%), со сниженной функцией почек ($n=35$; 43,7%) и сахарным диабетом ($n=19$; 23,7%). Атерогенная дислипидемия отмечалась всего лишь у 10 человек в 12,5% случаев. В момент проведения исследования лица из III подгруппы имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда ($n=54$; 41,8%) и ишемический инсульт ($n=28$; 21,7%). Более выраженное снижение экскреторной функции почек выявлялось у 49 пациентов (37,9%).

Содержание сывороточного цистатина С выше пороговых значений ($>0,99$ мг/л) отмечалось у большинства обследованных пациентов. Среди всех участников исследования ($n=267$) у 194 пациентов (72,6% случаев) наблюдались повышенные уровни сывороточного цистатина С. В частности, повышение данного биомаркера прослеживалось у 30 (51,7%) обследуемых из I группы (табл. 2). Что касается лиц с высоким и очень высоким ССР, то у этой категории пациентов повышение сывороточного цистатина С отмечалось в 75,0% и 80,6%, соответственно. Гиперхолестеринемия (ГХС), гипертриглицеридемия (ГТГ) и дислипидемия наблюдались в 44,8%, 20,6% и 46,5% случаев, соответственно. В подгруппе пациентов с высоким ССР наличие ГХС, ГТГ и дислипидемии выявлялось в 37,5%, 42,5% и 50,0%, соответственно. Распространенность ГХС, ГТГ и повышенного уровня ХС ЛНП в группе очень высокого ССР составила 41,8%, 37,9% и 41,0%, соответственно.

При анализе показателей эхокардиограммы было отмечено, что число пациентов с концентрическим типом ремоделирования ЛЖ было значительно выше в группе лиц с очень высоким ССР (9,3%) по сравнению с высоким (6,2%), низким и умеренным (1,7%) ССР. В представленной нами общей выборке ($n=267$) у 165 человек (61,7% случаев) были обнаружены эхокардиографические признаки ГЛЖ. Следует отметить, что частота ГЛЖ нарастала по мере увеличения степени ССР, составляя 43,1% в I группе; 66,2% — во II и 67,4% в III группах. Схожая картина наблюдалась и со стороны ОТС ЛЖ, значение которой существенно увеличилось от I группы ($0,34 \pm 0,04$ ед.) ко II и III группам ($0,37 \pm 0,08$ ед. и $0,38 \pm 0,06$ ед.). Как и следовало ожидать, показатель ИММЛЖ был существенно выше среди пациентов с очень высоким ($162,9 \pm 62,0$ г/м²) по сравнению с высоким ($143,3 \pm 39,2$ г/м²) и низко-умеренным ($134,5 \pm 38,5$ г/м²) ССР. Анализ структурных изменений миокарда ЛЖ показал значимое преобладание эксцентрического варианта ГЛЖ среди всех трех групп. Частота концентрического и эксцентрического вариантов ГЛЖ в группе низкого и умеренного, высокого и очень высокого ССР была следующей: 16,0% ($n=4$)/84,0% ($n=21$), 20,70% ($n=11$)/79,3% ($n=42$) и 20,7% ($n=18$)/79,3% ($n=69$).

Таблица 1

**Распределение участников исследования
в зависимости от степени ССР ($n=267$)**

Параметр	Частота, n (%)
Низкий и умеренный сердечно-сосудистый риск, $n=58$ (21,7%)	
Мужчины/Женщины	16 (27,6%)/42 (72,4%)
Средний возраст мужчин, годы	45,9 $\pm$ 13,4
Средний возраст женщин, годы	53,8 $\pm$ 13,9
Высокий сердечно-сосудистый риск, $n=80$ (30,0%)	
Мужчины/Женщины	54 (67,5%)/26 (32,5%)
Средний возраст мужчин, годы	52,2 $\pm$ 12,8
Средний возраст женщин, годы	53,1 $\pm$ 13,8
Артериальное давление, $\geq 180/110$ мм рт.ст.	47 (58,7%)
Общий холестерин, $>8,0$ ммоль/л	6 (7,5%)
Холестерин липопротеинов низкой плотности, $>4,9$ ммоль/л	4 (5,0%)
Сахарный диабет 2 типа	19 (23,7%)
СКФ, 30–59 мл/мин/1,73 м ²	35 (43,7%)
Очень высокий сердечно-сосудистый риск, $n=129$ (48,3%)	
Мужчины/Женщины	65 (68,4%)/64 (49,6%)
Средний возраст мужчин, годы	58,1 $\pm$ 10,6
Средний возраст женщин, годы	60,4 $\pm$ 8,3
Перенесенный инфаркт миокарда	54 (41,8%)
Перенесенный ишемический инсульт	28 (21,7%)
Хроническая болезнь почек, СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²	49 (37,9%)

Сокращение: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Считаем важным отметить, что в проведенной нами работе ГЛЖ отмечалась у 23 (88,4%) женщин из II группы и 47 (73,4%) — из III группы. Что касается мужчин, то частота ГЛЖ во II и III группах составила 30 (55,5%) и 40 (61,5%) обследуемых, соответственно.

Согласно критериям стратификации ССР, средние сывороточные уровни креатинина и цистатина С были существенно выше в III группе (табл. 3). Стоит отметить, что показатель СКФ, вычисленный на основе сывороточного цистатина С, был значительно ниже по сравнению с данными СКФ, определенными на основе сывороточного креатинина во всех трех группах.

В этой связи нами было исследовано состояние экскреторной функции почек на основе сывороточного цистатина С (табл. 4). Так, частота C1 и C2 категорий функционального состояния почек среди лиц с низким и умеренным ССР составила 36,2% и 63,8%, соответственно ($p<0,05$). Причем эти данные отличались от пациентов из группы высокого ССР, где распространенность C1 и C2 категории фильтрационной функции почек оказалась гораздо меньше — 8,7% и 46,3%, соответственно ($p<0,05$). Умеренное (C3a) и существенное (C3b) снижение экскреторной функции почек среди пациентов с высоким и очень высоким ССР было следующим: 23,8%

Таблица 2

Сравнительная лабораторная и инструментальная характеристика обследованных лиц с различным ССР

Параметры	I группа, n=58	II группа, n=80	III группа, n=129
Повышение сывороточного цистатина С	30 (51,7%)	60 (75,0%)**	104 (80,6%)*
Гиперхолестеринемия	26 (44,8%)	30 (37,5%)	54 (41,8%)
Гипертриглицеридемия	12 (20,6%)	34 (42,5%)**	49 (37,9%)
Дислипидемия	27 (46,5%)	40 (50,0%)	53 (41,0%)
Концентрическое ремоделирование ЛЖ	1 (1,7%)	5 (6,2%)	12 (9,3%)*
Гипертрофия ЛЖ, всего	25 (43,1%)	53 (66,2%)**	87 (67,4%)*
Концентрическая гипертрофия ЛЖ	4 (6,0%)	11 (20,7%)	18 (20,7%)
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ	21 (84,0%)	42 (79,3%)	69 (79,3%)
ИММЛЖ, г/м ²	134,5±38,5	143,3±39,2	162,9±62,0*
ОТС ЛЖ, ед.	0,34±0,04	0,37±0,08	0,38±0,06*

Примечание: * — $p < 0,05$ между I и III группами, ** — $p < 0,05$ между I и II группами.

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ОТС — относительная толщина стенки.

Таблица 3

Сравнительная характеристика фильтрационной функции почек

Параметры	I группа, n=58	II группа, n=80	III группа, n=129
Креатинин, мкмоль/л	66,0±11,1	91,6±27,4**	98,5 (70,6;272,9)*
Цистатин С, мг/л	0,987±0,235	1,307±0,404**	1,255 (1,060;3,010)*
СКФ по креатинину, мл/мин/1,73 м ²	100,2±17,0	81,2±21,6**	63,0 (32,0;93,0)*
СКФ по цистатину, мл/мин/1,73 м ²	84,8±15,5	63,1±18,3**	55,1 (22,1;70,7)

Примечание: * — $p < 0,05$ между I и III группами, ** — $p < 0,05$ между I и II группами.

Сокращение: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 4

Сравнительная характеристика фильтрационной функции почек (F. Hoek)

Параметры	I группа, n=58	II группа, n=80	III группа, n=129
C1, СКФ ≥90 мл/мин/1,73 м ²	21 (36,2%)*	7 (8,7%)	8 (6,2%)
C2, СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м ²	37 (63,8%)*	37 (46,3%)	54 (41,9%)
C3a, СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м ²	—	19 (23,8%)**	15 (11,6%)
C3b, СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м ²	—	17 (21,2%)**	5 (3,9%)
C4, СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м ²	—	—	21 (16,3%)
C5, СКФ <15 мл/мин/1,73 м ²	—	—	26 (20,1%)

Примечание: * — $p < 0,05$ между I и III группами, ** — $p < 0,05$ между II и III группами.

Сокращение: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

и 11,6%, $p < 0,05$; 21,2% и 3,9%, $p < 0,05$. У 21 пациента (16,3%) выявлялась резко сниженная (C4) почечная фильтрация. В момент исследования у 26 пациентов (20,1%) из III группы потребовалось проведение заместительной почечной терапии (табл. 4).

Как представлено в таблице 2, по мере увеличения степени ССР значимо повышаются сывороточный уровень цистатина С и величина ИММЛЖ, т.е. их наивысшие квартили отмечались у лиц с очень высоким ССР.

Нами также были вычислены показатели корреляционной связи показателя ИММЛЖ с сывороточным уровнем цистатина С. Так, содержание сывороточного цистатина С статистически значимо прямо коррелировало с величиной ИММЛЖ ($r = 0,268$, $p < 0,05$) и ОТС ЛЖ ($r = 0,190$, $p < 0,05$). Отрицательная

корреляционная взаимосвязь наблюдалась между ИММЛЖ и СКФ, определенной с использованием цистатина С ($r = -0,324$, $p < 0,05$).

Обсуждение

С увеличением степени ССР нарастает частота дисфункции почек, что нашло подтверждение и в результатах нашей работы. Определение ранних нарушений экскреторной функции почек у лиц с высоким ССР надежно обеспечивает эффективную вторичную профилактику атеросклеротических ССЗ. Известно, что ранняя диагностика ХБП позволяет своевременно начать лечение, предупредить развитие неблагоприятных осложнений и снизить летальность у данной категории пациентов. В этой связи актуальным моментом является всесторонний поиск новых, и в то

же время информативных биомаркеров ССР. Поэтому у ученых не вызывает сомнения значимость исследования цистатина С, который может служить важнейшим биомаркером в стратификации ССР.

В современных исследованиях отмечено, что цистатин С является низкомолекулярным белком, свободно проходящим через клубочковую мембрану и подвергающимся расщеплению в канальцевой системе. Кроме того, важен факт отсутствия зависимости концентрации этого биомаркера от характера питания, мышечной массы, физической активности, возраста, этнической принадлежности и пола [13]. Безусловно, все перечисленные свойства цистатина С делают его информативным биомаркером и в практической кардиологии и неврологии [14]. Так, группа исследователей во главе с Л. С. Барбараш (2013) проанализировали прогностическую роль сывороточного цистатина С в отношении риска развития осложнений госпитального периода у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. Авторы продемонстрировали [15], что сывороточные уровни цистатина С у пациентов с неблагоприятным исходом были достоверно выше по сравнению с лицами с благоприятным исходом за сутки до коронарного шунтирования и на седьмые сутки после него. В ранее проведенном наблюдательном исследовании было показано [16], что повышение сывороточного уровня цистатина С было тесно связано с риском смерти от всех причин, включая ССЗ. Более высокие сывороточные уровни цистатина С сигнализируют не только о тяжести экскреторной функции почек, но и прогнозируют нарастание ССР. В исследовании Ekerblom A, et al. показано [17], что сывороточные уровни цистатина С $\geq 1,01$ мг/л были независимыми предикторами развития сердечно-сосудистой смерти в течение года независимо от варианта острого коронарного синдрома. По другим данным [18], повышение сывороточного цистатина С ассоциировалось с увеличением распространенности АГ, курения и дислипидемии. К тому же, высокие сывороточные уровни цистатина С были связаны с ростом частоты инфаркта миокарда, ишемического инсульта независимо от других традиционных факторов риска ССЗ [17]. Эти данные согласуются с результатами и нашего исследования, где по мере увеличения ССР прослеживалось повышение сывороточного уровня цистатина С (табл. 2-4). Как представлено в нашей работе, содержание сывороточного цистатина С статистически значимо коррелировало с ИММЛЖ и ОТС ЛЖ. Взаимосвязь показателей цистатина С со структурными изменениями ЛЖ сообщалась также и в работе Полозова Э. И. и др. [18]. В сообщении Huang Z, et al. (2022) отмечается, что у лиц с высоким ССР наивысшие сывороточные уровни цистатина С ассоциировались с ростом показателя ИММЛЖ, а также развитием диастолической дисфункции ЛЖ [19]. Как пока-

зали авторы [19], повышение сывороточного уровня провоцирует появление концентрических и эксцентрических вариантов ГЛЖ. В недавно опубликованном исследовании Чернявиной А. И. и др. было показано [20], что оценка СКФ по цистатину С у лиц с высоким ССР может быть использована как маркер риска развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с неосложненной гипертонической болезнью без ХБП. Как сообщают авторы [20], при повышении сывороточного уровня цистатина С относительный риск развития хронической сердечной недостаточности составляет 2,99. Тогда как при снижении СКФ по цистатину С 74 мл/мин/1,73 м² и ниже относительный риск развития ХСН составляет 1,26. В ряде исследований было показано [21-24], что в подгруппе пациентов с тромбозом ушка левого предсердия с неклапанной фибрилляцией предсердий медиана и межквартильные сывороточные уровни цистатина С были клинически значимо выше. По-видимому, у лиц с высоким и очень высоким ССР наряду с цистатином С в патогенезе развития и прогрессирования сердечно-сосудистых событий участвуют также воспаление и связанные с ним атеросклеротические и фибротические процессы. Эти данные еще раз подчеркивают наличие тесных патогенетических, клинко-лабораторных и прогностических взаимосвязей фильтрационной функции почек и риска развития сердечно-сосудистых событий в рамках единого кардиоренального континуума.

Ограничения исследования. Разнородность нозологических картин у больных терапевтического профиля, а также отсутствие анализа характера фармакологической терапии.

Заключение

В проведенном исследовании мы продемонстрировали, что с увеличением степени ССР отмечается значимое повышение как сывороточного уровня цистатина С, так и величины ИММЛЖ. Независимо от степени ССР показатели фильтрационной функции почек СКФ, рассчитанных по сывороточному цистатину С, значимо ниже в сравнении с креатинином крови. Высокие сывороточные уровни цистатина С тесно коррелировали с величиной ИММЛЖ и изменениями величин ОТС ЛЖ. Среди структурных изменений ЛЖ независимо от степени ССР преобладали эксцентрические варианты ГЛЖ. Учитывая преимущества цистатина С по сравнению с креатинином сыворотки, изучение взаимосвязи этого биомаркера со структурно-функциональными изменениями ЛЖ у лиц с различным ССР является перспективным и требует дальнейших исследований.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Shlyakhto EV, Shestakova MV. Cardiovascular death risk reduction in type 2 diabetes patients with confirmed cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(9):58-64. (In Russ.) Шляхто Е.В., Шестакова М.В. Снижение риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(9):58-64. doi:10.15829/1560-4071-2018-9-58-64.
- Priyadarshini G, Rajappa M. Predictive markers in chronic kidney disease. *Clinica Chimica Acta*. 2022;535:180-6. doi:10.1016/j.cca.2022.08.018.
- Shlyakhto EV, Baranova EI. Central directions for reducing cardiovascular mortality: what can be changed today? *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3983. (In Russ.) Шляхто Е.В., Баранова Е.И. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3983. doi:10.15829/1560-4071-2020-3983.
- Shilov EM, Kozlovskaya NL, Bobkova IN, et al. Chronic kidney disease and the program of national economy of the Russian Federation. *Clinical nephrology*. 2010;3:29-38. (In Russ.) Шилов Е.М., Козловская Н.Л., Бобкова И.Н. и др. Хроническая болезнь почек и программа народосбережения Российской Федерации. *Клиническая нефрология*. 2010;3:29-38.
- Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *Journal of the American college of cardiology*. 2008;52:19:1527-39.
- Prastaro M, Nardi E, Paolillo S, et al. Cardiorenal syndrome: Pathophysiology as a key to the therapeutic approach in an under-diagnosed disease. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2022;50:8:1110-24. doi:10.1002/jcu.23265.
- Hu J, Xu X, Zhang K, et al. Comparison of estimated glomerular filtration rates in Chinese patients with chronic kidney disease among serum creatinine-, cystatin-C-and creatinine-cystatin-C-based equations: A retrospective cross-sectional study. *Clinica Chimica Acta*. 2020;505:34-42. doi:10.1016/j.cca.2020.01.033.
- Li Y, Guo X, Liang S, et al. Endothelial function, arterial stiffness and Framingham risk score in chronic kidney disease: A prospective observational cohort study. *Hypertension Research*. 2023;1-11. doi:10.1038/s41440-022-01141-6.
- Xiao CY, Ma YH, Ou YN, et al. Association between Kidney Function and the Burden of Cerebral Small Vessel Disease: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review. *Cerebrovascular Diseases*. 2023;1-11. doi:10.1159/000527069.
- Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart*. 2000;84:3:238-44. doi:10.1136/heart.84.3.238.
- Erina AM, Usoltsev DA, Boyarinova MA, et al. Appointment of lipid-lowering therapy in the Russian population: comparison of SCORE and SCORE2 (according to the ESSE-RF study). *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):5006. (In Russ.) Ерина А.М., Усольцев Д.А., Бояринова М.А. и др. Потребность в назначении гиплипидемической терапии в российской популяции: сравнение шкал SCORE и SCORE2 (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(5):5006. doi:10.15829/1560-4071-2022-5006.
- Recommendations for the quantitative assessment of the structure and function of the chambers of the heart. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(4s4):1-27. (In Russ.) Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(4s4):1-27.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Murkamilo IT, Sabirov IS, Fomin VV, et al. Evaluation of nephrocerebral risk with the use of cystatin c in patients with chronic kidney disease. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2018;118(9):10-6. (In Russ.) Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. Оценка нефроцеребрального риска с использованием цистатина С у больных хронической болезнью почек. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(9):10-6. doi:10.17116/jnevro201811809110.
- Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology*. 2021;25(5):10-82. (In Russ.) Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология*. 2021;25(5):10-82.
- Shafranskaya KS, Kashtalap VV, Kuzmina AA, et al. Cystatine C role in predicting the in-hospital adverse outcomes of coronary artery bypass graft surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(3):45-50. (In Russ.) Шафранская К.С., Кашталап В.В., Кузьмина А.А. и др. Роль цистатина С в прогнозировании риска развития неблагоприятных исходов коронарного шунтирования в госпитальном периоде. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(3):45-50. doi:10.15829/1560-4071-2013-3-45-50.
- Ekerblom A, Wallentin L, Siegbahn A, et al. Cystatin C and estimated glomerular filtration rate as predictors for adverse outcome in patients with ST-elevation and non-ST-elevation acute coronary syndromes: results from the platelet inhibition and patient outcomes study. *Clin. Chem*. 2012;58:190-9.
- Polozova EI, Sorokina NN, Puzanova EV, Seskina AA. Cystatin C as a marker of left ventricular myocardial hypertrophy in patients with metabolic syndrome. *Modern problems of science and education*. 2020;(1). (In Russ.) Полозова Э.И., Сорокина Н.Н., Пузанова Е.В., Сеськина А.А. Цистатин С как маркер гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с метаболическим синдромом. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(1). doi:10.17513/spno.29538. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29538> (дата обращения: 22.01.2023).
- Huang Z, Zhong J, Zhang S, et al. Association between serum cystatin C and early impairment of cardiac function and structure in type 2 diabetes patients with normal renal function. *Clin Cardiol*. 2022;1-10. doi:10.1002/clc.23920.
- Chernyavina AI. Assessment of glomerular and tubulointerstitial apparatus state depending on the level of the natriuretic peptide in hypertension patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3712. (In Russ.) Чернявина А.И. Состояние клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек в зависимости от уровня натрийуретического пептида у больных гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3712. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3712.
- Mohan IK, Baba KS, Iyapu R, et al. Advances in congestive heart failure biomarkers. *Adv Clin Chem*. 2023;112:205-48. doi:10.1016/bs.acc.2022.09.005.
- Kozhevnikova MV, Belenkov YuN. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. *Kardiologiya*. 2021;61(5):4-16. (In Russ.) Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. *Кардиология*. 2021;61(5):4-16. doi:10.18087/cardio.2021.5.n1530.
- Gizatulina TP, Khorkova NYu, Mamarina AV, et al. Fibrosis biomarkers as predictors of left atrial appendage thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5092. (In Russ.) Гизатулина Т.П., Хорькова Н.Ю., Мамарина А.В. и др. Биомаркеры фиброза в качестве предикторов тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5092. doi:10.15829/1560-4071-2022-5092.
- Neres-Santos RS, Armentano GM, da Silva JV. Progress and Challenges of Understanding Cardiorenal Syndrome Type 3. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2023;24:1:8. doi:10.31083/j.rcm2401008.