

УДК [616.12-008.64-036.12-005.4+616.61-002.3-036.12]:612.017.1

Abstract

*Kravchun P. G.,
Mykhailova Yu. O. *,
Lapsina L. A.,
Kharkiv National Medical
University,
4 Lenina Avenue, Kharkiv,
61022, Ukraine*

CYSTATIN C – A MARKER OF RENAL AND MYOCARDIAL DYSFUNCTIONS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE ASSOCIATED WITH INITIAL STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Introduction. Renal dysfunction in patients with chronic heart failure (CHF) plays a key role as a risk factor and predictor of unfavorable prognosis, marker of increasing the frequency of hospitalizations and deaths. In recent years cystatin C as a marker of early diagnosis of glomerular functions, staging and prognosis of chronic kidney disease (CKD) is often used for assessment of renal function. There are a lot of publications about the role of cystatin C as an independent biomarker of cardiovascular events, including myocardial dysfunction in patients without primary renal impairment.

Our **aim** was to access the cardiorenal interactions in patients with CHF associated with CKD I–II stage by determining the levels of cystatin C.

Material and Methods. We examined 103 patients with CHF. 58 patients with CHF and CKD comprised group 1; group 2 – 45 patients with CHF without CKD. Serum creatinine was measured by Jaffe-method, the levels of cystatin C – by ELISA, glomerular filtration rate (GFR) was calculated by MDRD formula; also used echocardiography, kidneys ultrasound.

Discussion. We determined the increase of creatinine levels in patients with CHF and CKD in 58 % cases, cystatin C – in 78 % cases; the decrease of GFR – in 76.1 % cases, in patients with CHF without CKD – in 42 %, 64 % and 68.9 % cases respectively.

The increase of cystatin C levels was more significant than the classical indicators of glomerular function (creatinine and GFR) in patients with CHF and CKD and without CKD in general groups, also in such subgroups as: 1) patients with preserved systolic function (ejection fraction > 45 %) and systolic dysfunction (ejection fraction ≤ 45 %), 2) patients with presence of left ventricular hypertrophy, 3) with normal values of GFR ($GFR \geq 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) and a moderate decline of GFR ($GFR \leq 89 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Thus, cystatin C can be considered as an earlier marker of renal function disorders. We found correlations between ejection fraction and left ventricular mass index with cystatin C. Perhaps, cystatin C contributes to formation of hemodynamic disturbances. Early stages of CKD in patients with CHF potentiate disorders of renal function and play the role as an additional risk factor for progression of heart failure.

Assessment of cystatin C in CHF with CKD and without CKD patients can help doctors in daily practice to improve the quality of early diagnosis and prognosis.

Key words: chronic heart failure, chronic kidney disease I - II stage, cystatin C, glomerular filtration rate (MDRD), creatinine.

Corresponding author: * yakubovskaya-yuliya@yandex.ru

Резюме

Кравчук П. Г.,
Михайлова Ю. А. *,
Латишина Л. А.,
Харьковский национальный
медицинский университет,
пр-т Ленина, 4, Харьков,
61022, Украина,

ЦИСТАТИН С – МАРКЕР ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК И МИОКАРДА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С НАЧАЛЬНЫМИ СТАДИЯМИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Целью исследования явилось изучить кардиоренальные взаимодействия между дисфункцией миокарда и почек с помощью определения уровня цистатина С у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП) I–II стадии.

Было обследовано 103 пациента с ХСН. Первую группу составили 58 больных ХСН в сочетании с ХБП, вторую – 45 пациентов с ХСН без ХБП. Уровни креатинина определяли методом Яффе, цистатина С – иммуноферментным методом, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле MDRD; выполняли эхокардиографию, эхосонографию почек.

При ХСН в сочетании с ХБП увеличение уровня креатинина определялось у 58 % больных, цистатина С – в 78 % случаев, снижение СКФ – у 76,1 % пациентов, при ХСН без ХБП – в 42, 64 и 68,9 % случаев соответственно.

При ХСН с ХБП и ХСН без ХБП в общих группах сравнения, у пациентов с сохранённой систолической функцией (фракция выброса (ФВ) > 45%) и её снижением (ФВ ≤ 45 %), разделённых в зависимости от наличия гипертрофии левого желудочка, с нормальными значениями СКФ (СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м²) и её умеренным снижением (СКФ ≤ 89 мл/мин/1,73м²), увеличение уровня цистатина С оказалось более существенным, чем классических показателей гломерулярных функций – креатинина и СКФ, что позволяет считать показатель цистатина С более ранним маркером нарушения функционального состояния почек. Корреляционные связи показателей фракции выброса и индекса массы миокарда левого желудочка с уровнем цистатина С и отсутствие таковых с креатинином и СКФ предполагают участие цистатина С в формировании этих параметров гемодинамики. Ранние стадии ХБП, сопутствующие ХСН, потенцируют нарушение функционального состояния почек, что представляется как дополнительный фактор риска утяжеления ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек I–II стадии, цистатин С, скорость клубочковой фильтрации (MDRD), креатинин.

Резюме

Кравчук П. Г.,
Михайлова Ю. О. *,
Латишина Л. А.,
Харківський національний
медичний університет,
пр-т Леніна, 4, Харків, 61022,
Україна

ЦИСТАТИН С – МАРКЕР ДИСФУНКЦІЇ НИРОК І МИОКАРДА ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З ПОЧАТКОВИМИ СТАДІЯМИ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

Метою дослідження було вивчити кардіоренальні взаємодії між дисфункцією міокарда і нирок за допомогою визначення рівню цистатина С у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) у поєднанні з хронічною хворобою нирок (ХХН) I–II стадії.

Було обстежено 103 пацієнти з ХСН. Першу групу склали 58 хворих ХСН у поєднанні з ХХН, другу – 45 пацієнтів з ХСН без ХХН. Рівні креатиніну визначали методом Яффе, цистатину С – імуноферментним методом, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою MDRD; виконували ехокардіографію, ехосонографію нирок.

При ХСН у поєднанні з ХХН збільшення рівня креатиніну визначалося у 58 % хворих, цистатину С – у 78 % випадків, зниження ШКФ – у 76,1 % пацієнтів, при ХСН без ХХН – у 42 %, 64 % і 68,9 % випадків відповідно.

При ХСН із ХХН та ХСН без ХХН в загальних групах порівняння, у пацієнтів із збереженою систолічною функцією (фракція викиду (ФВ) > 45 %) та її зниженням (ФВ ≤ 45 %), а також розділених залежно від наявності гіпертрофії лівого шлуночка, з нормальними значеннями ШКФ (ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73м²) та її помірним зниженням (ШКФ ≤ 89 мл/хв/1,73м²), збільшення рівню цистатину С виявилось більш істотним, ніж класичних показників гломерулярних функцій – креатиніну та ШКФ, що дозволяє вважати цистатин С більш раннім маркером порушення функціонального стану нирок. Кореляційні зв'язки показників фракції викиду та індексу маси міокарда лівого шлуночка з рівнем цистатину С і відсутність таких з креатиніном і ШКФ передбачають участь цистатину С у формуванні цих параметрів гемодинаміки. Ранні стадії ХХН, які є супутніми при ХСН, потенціують порушення функціонального стану нирок, що представляється як додатковий фактор ризику прогресування ХСН.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок I–II стадії, цистатин С, швидкість клубочкової фільтрації (MDRD), креатинін.

Автор, відповідальний за кореспонденцію: *yakubovskaya-yuliya@yandex.ru

Введение

По данным эпидемиологических и многоцентровых рандомизированных исследований определяется четкая прямая связь между кардиоваскулярной патологией и состоянием функции почек. Так, при хронической сердечной недостаточности (ХСН) коронарогенного генеза дисфункция почек является фактором риска и предиктором утяжеления течения и прогноза, повышения частоты госпитализаций и летальных исходов [1–7]. При преддиализных и диализных стадиях хронических болезней почек (ХБП) их осложнение хронической сердечной недостаточностью (31–40 %) также ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и повышением вероятности летального исхода [8–11]. В клинической практике нередко наблюдается сочетание ХСН и начальных стадий первичных нефропатий, однако их взаимодействие в формировании дисфункции

миокарда и дисфункции почек изучено недостаточно.

В последние годы для оценки ренальных функций всё большее внимание привлекает цистатин С. Цистатин С является негликозилированным протеином, состоящим из 120 аминокислот с молекулярной массой 13 кДа, который продуцируется всеми ядродержащими клетками организма, относится к семейству папаин-подобных цистеиновых протеаз, присутствует во всех биологических жидкостях, его биологическая роль состоит в ингибировании катепсинов. Цистатин С выводится почками, белок свободно экскретируется путём клубочковой фильтрации через гломерулярную мембрану, затем полностью реабсорбируется через прокисмальные тубулярные клетки [12–14]. По данным многочисленных исследований цистатин С является более ранним и точным, чем креатинин и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), маркером функции клубочкового аппарата

почек. При первичных нефропатиях определение цистатина С используется с целью ранней диагностики нарушений гломерулярных функций, определения стадии ХБП, пептид является предиктором смертности и неблагоприятных кардиоваскулярных событий [15–17].

С другой стороны, имеются публикации о роли цистатина С как биомаркера сердечно-сосудистых осложнений, в том числе дисфункции миокарда вне связи с первичными поражениями почек [18–24].

Целью настоящего исследования явилось у пациентов с ХСН ишемического генеза и её сочетанием с начальными стадиями ХБП изучить кардиоренальные взаимодействия между дисфункцией миокарда и почек с помощью определения цистатина С в сыворотке крови.

Материалы и методы

Было обследовано 103 пациента (53 мужчин и 50 женщин) с ХСН ишемического генеза в возрасте 41–77 лет ($66,8 \pm 8,8$ лет), первую группу составили 58 больных ХСН в сочетании с ХБП, длительность ХСН составила в среднем ($10,1 \pm 4,1$) лет, ХСН II ФК была диагностирована у 26 больных, III–IV ФК – у 21 пациента (НУНА (согласно Нью-Йоркской ассоциации кардиологов)). У всех больных этой группы был диагностирован хронический пиелонефрит (ХБП I–II ст.) в стадии клинико-лабораторной ремиссии. Во вторую группу вошли 45 пациентов с «изолированной» ХСН ишемического генеза без сопутствующей патологии почек и других заболеваний. Длительность ХСН в этой группе составила ($11,7 \pm 4,6$) лет, ХСН II ФК была диагностирована у 27 больных, III–IV ФК – у 18 пациентов.

Диагноз ИБС и ХСН устанавливали в соответствии со стандартами Европейского общества кардиологов (ЕОК), Ассоциации кардиологов Украины [25, 26], диагноз хронического пиелонефрита, хронического заболевания почек – в соответствии с приказом МОЗ Украины № 593 от 02.11.2004 и «Протоколу надання медичної допомоги хворим на пієлонефрит», «Протоколу надання медичної допомоги хворим з хронічною нирковою недостатністю», в исследование включены только больные с I–II стадиями ХБП [27]. Контрольную группу составили 20 практически

здоровых лиц (13 женщин, 7 мужчин), средний возраст которых составил ($38,7 \pm 6,8$) лет.

Уровень креатинина сыворотки крови определяли методом Яффе с помощью тест системы «Філісіт-діагностика» (Украина), уровень цистатина С определяли иммуноферментным методом (Human Cystatin C ELISA, BioVendor GmbH, Германия) на иммуноферментном анализаторе Labline-90 (Австрия). СКФ рассчитывалась по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). В контрольной группе уровень креатинина составил ($0,098 \pm 0,015$) ммоль/л, СКФ ($105,65 \pm 5,2$) мл/мин/ $1,73\text{м}^2$, цистатина С – ($835,6 \pm 21,8$) мкг/мл. Исследование структурно-функциональных показателей миокарда проводилось методом эхокардиографии и доплер-эхокардиографии на ультразвуковом диагностическом аппарате «Радмир» (Украина) в М-модальном и двумерном режимах. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R. Devereux, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) определяли по отношению ММЛЖ к площади поверхности тела. Всем больным проводилась эхонография почек. Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программы «Statistica 6.0», t-критериев Стьюдента, корреляционные связи оценивали по коэффициенту корреляции рангов Спирмена.

Результаты и их обсуждение

При ХСН в сочетании с ХБП увеличение уровня креатинина определяется у 58 % больных, цистатина С – в 78 % случаев, снижение СКФ – у 69,1 % пациентов, при ХСН без ХБП – в 42, 64 и 53,9 % случаев соответственно.

В первой группе больных ХСН в сочетании с ХБП уровень креатинина составляет ($0,138 \pm 0,022$) ммоль/л, СКФ (MDRD) – ($54,4 \pm 8,1$) мл/мин/ $1,73\text{м}^2$, цистатина С – ($1532,01 \pm 34,9$) мкг/мл, все значения достоверно отличаются от контроля ($p < 0,01$, 40,8 %, $p < 0,01$, 48,5 %, $p < 0,01$, 83,3 %). Во второй группе пациентов с ХСН без ХБП уровень креатинина составляет ($0,108 \pm 0,08$) ммоль/л ($p < 0,05$, 10,2 %), СКФ (MDRD) ($76,65 \pm 7,2$) мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ($p < 0,05$, 27,4 %), цистатина С – ($1239,2 \pm 30,6$) мкг/мл, 48,3 %). У пациентов с ХСН в сочетании с ХБП по сравнению с ХСН без ХБП определяются достоверно более высокие показатели

гломерулярных функций – креатинина, СКФ, цистатина С ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,05$).

Анализ показателей функции клубочков в зависимости от ФК ХСН (НУНА) представил следующие результаты. Уровень креатинина у пациентов первой группы с ХСН II ФК в сочетании с ХБП составляет $(0,117 \pm 0,027)$ ммоль/л (в сравнении с контролем $p < 0,05$, 19,3 %), у больных III–IV ФК ХСН $(0,139 \pm 0,02)$ ммоль/л ($p < 0,01$, 41,7 %). Различия между уровнем креатинина при II и III–IV ФК ХСН достоверны ($p < 0,01$). Во второй группе больных ХСН без ХБП показатель креатинина при II ФК и III–IV ФК составляет $(0,104 \pm 0,026)$ ммоль/л ($p > 0,05$) и $(0,108 \pm 0,035)$ ммоль/л ($p > 0,05$) соответственно ($p > 0,05$ при сравнении II и III–IV ФК ХСН).

Значение СКФ (MDRD) у пациентов первой группы с ХСН II ФК и ХБП составляет $(61,55 \pm 5,33)$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,01$, 41,4 %), у пациентов с ХСН III–IV ФК и ХБП – $(53,52 \pm 5,81)$ мл/мин/1,73 м², ($p < 0,01$, 49,3 %), в группах сравнения $p < 0,01$. Во второй группе больных ХСН без ХБП показатель СКФ при ХСН II ФК составляет $(81,8 \pm 8,9)$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,05$, 22,1 %), с ХСН III–IV ФК $(68,6 \pm 8,9)$ мл/мин/1,73 м², ($p < 0,01$, 35,1 %), в сравниваемых группах $p < 0,01$.

Уровень цистатина С у пациентов с ХСН II ФК в сочетании с ХБП составляет $(1343,5 \pm 37,9)$ мкг/мл ($p < 0,01$, 60,8 %), при ХСН III–IV ФК в сочетании с ХБП – $(1546,87 \pm 35,19)$ мкг/мл ($p < 0,01$, 85,1 %), $p < 0,01$ в группах сравнения. В группе больных ХСН II ФК без ХБП цистатин С определяется на уровне $(1172,2 \pm 32,11)$ мкг/мл ($p < 0,05$, 40,3 %), при ХСН III–IV ФК без ХБП – $(1387,48 \pm 31,8)$ мкг/мл ($p < 0,01$, 66,05 %), $p < 0,05$ в группах сравнения.

Резюмируя изложенное, при ХСН в сочетании с ХБП и ХСН без ХБП определяются нарушения гломерулярных функций, степень которых пропорционально зависит от наличия сопутствующей нефропатии, степени тяжести ХСН. Из числа исследованных показателей клубочковых функций почек (креатинин, СКФ MDRD, цистатин С) наиболее существенные отклонения во всех группах сравнения происходят со значениями цистатина С.

Следующий этап исследования посвящен анализу показателей клубочковых функций в

зависимости от основных критериев нарушения функционального состояния миокарда (фракция выброса (ФВ) ≥ 45 % и ФВ < 45 %) и почек (СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² и ≤ 89 мл/мин/1,73 м²). В первой группе больных ХСН в сочетании с ХБП и сохранённой систолической функцией ФВ ≥ 45 % (35 пациентов) уровень креатинина составляет $(0,110 \pm 0,003)$ ммоль/л ($p > 0,04$, 12,2 %), СКФ – $(58,5 \pm 6,8)$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,01$, 44,4 %), цистатина С – $(1391,46 \pm 32,3)$ мкг/мл ($p < 0,01$, 66,6 %). У пациентов с ФВ < 45 % (23 больных) значения креатинина составляют $(0,141 \pm 0,002)$ ммоль/л ($p < 0,01$, 42,8 %), СКФ $(49,16 \pm 4,2)$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$, 53,5 %), цистатина С $(1547,59 \pm 38,8)$ мкг/мл ($p < 0,001$, 85,3 %). Различия в группах сравнения по креатинину, СКФ, цистатину С достоверны ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,01$).

Во второй группе пациентов с ХСН без ХБП с ФВ ≥ 45 % и ФВ < 45 % (31 и 14 пациентов соответственно) значения креатинина составляют $(0,103 \pm 0,001)$ и $(0,109 \pm 0,006)$ ммоль/л ($p > 0,05$, 5,1 % и $p > 0,05$, 11,2 %), СКФ – $(77,58 \pm 7,82)$ и $(74,40 \pm 4,55)$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,05$, 26,6 % , $p < 0,05$, 29,6 %), цистатина С – $(1107,04 \pm 28,4)$ и $(1367,18 \pm 28,8)$ мкг/мл ($p < 0,05$, 32,5 % и $p < 0,01$, 63,7 %). В группах сравнения достоверны отличия уровней цистатина С ($p < 0,05$).

Анализ корреляционных связей фракции выброса с маркерами гломерулярной функции почек показал у пациентов с ХСН в сочетании с ХБП и ХСН без ХБП с ФВ ≥ 45 % наличие положительной связи между ФВ и цистатином С ($r = +0,28$, $p < 0,05$ и $r = +0,38$, $p < 0,05$). В подгруппах с ФВ < 45 % определяется отрицательная связь между ФВ и цистатином С, при ХСН с ХБП $r = -0,48$, $p < 0,001$, при ХСН без ХБП $r = -0,38$, $p < 0,01$.

Таким образом, у больных ХСН с ХБП по сравнению с ХСН без ХБП, разделённых на группы с ФВ ≥ 45 % и ФВ < 45 %, определяется более существенное нарушение клубочковых функций, которое происходит параллельно нарушению сократительной способности миокарда. Более выраженные отклонения от нормы происходят с показателем цистатина С, который, в отличие от креатинина и СКФ, демонстрирует корреляционную связь с ФВ. Положительный характер связи цистатина С с ФВ у пациентов с сохранённой ФВ и изменение

её направления на отрицательную у пациентов с нарушением сократительной функции миокарда указывает на возможную взаимосвязь этих параметров.

В соответствии с установленными нормами гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (ИММЛЖ у мужчин $> 134 \text{ г/м}^2$, у женщин $> 110 \text{ г/м}^2$), ГЛЖ была диагностирована у 81,3 % больных ХСН в сочетании ХБП и 75 % пациентов с ХСН без ХБП. Анализ показателей гломерулярных функций почек в зависимости от наличия ГЛЖ показал следующее. При ХСН в сочетании с нефропатией и признаками ГЛЖ уровень креатинина составляет $(0,130 \pm 0,07) \text{ ммоль/л}$ ($p < 0,05$, 37,7 %), СКФ – $(65,4 \pm 6,1) \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ($p < 0,01$, 38,1 %), цистатина С – $(1752,03 \pm 56,8) \text{ мкг/мл}$ ($p < 0,001$, 109,8 %), у пациентов без ГЛЖ – $(0,128 \pm 0,04) \text{ ммоль/л}$ ($p < 0,05$, 36,8 %), $(66,5 \pm 4,5) \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ($p < 0,01$, 36,8 %), $(1368,8 \pm 86,3) \text{ мкг/мл}$ ($p < 0,01$, 63,9 %) соответственно. Выявлена положительная корреляция между ИММЛЖ и цистатином С ($r = + 0,37$, $p < 0,01$). У больных ХСН без ХБП с диагностированной ГЛЖ уровень креатинина составляет $(0,101 \pm 0,006) \text{ ммоль/л}$ ($p < 0,05$, 3,06 %), СКФ – $(74,51 \pm 6,3) \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ($p < 0,05$, 29,5 %), цистатина С – $(1334,8 \pm 21,6) \text{ мкг/мл}$ ($p < 0,01$, 59,8 %). При ХСН без ХБП и без ГЛЖ определяется уровень креатинина $(0,103 \pm 0,008) \text{ ммоль/л}$ ($p > 0,05$, 5,1 %), СКФ – $(77,7 \pm 10,8) \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ($p < 0,05$, 26,7 %), цистатина С – $(1004,8 \pm 36,7) \text{ мкг/мл}$ ($p < 0,01$, 20,3 %). Выявлена положительная корреляция между ИММЛЖ и цистатином С ($r = + 0,37$, $p < 0,01$). Обращает внимание, что в сравниваемых группах значения креатинина, СКФ в зависимости от ГЛЖ достоверно не отличаются, уровень цистатина С оказался достоверно выше при диагностированной ГЛЖ при ХСН в сочетании с ХБП ($p < 0,01$) и ХСН без ХБП ($p < 0,01$).

Для оценки состояния клубочковой функции почек в зависимости от степени нарушения функционального состояния почек были выделены подгруппы с СКФ $\geq 90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ и $\leq 89 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$. При ХСН в сочетании с ХБП и сохранённой функцией почек (32 больных) значение СКФ составляет $(105,16 \pm 10,2) \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ($p < 0,05$), креатинина – $(0,094 \pm 0,003) \text{ ммоль/л}$ ($p > 0,05$), цистатина С – $(1301,8 \pm 38,4) \text{ мкг/мл}$ ($p < 0,01$,

54,3 %). У пациентов с ХСН в сочетании с ХБП со снижением функционального состояния почек (26 больных) уровень СКФ составляет $(61,5 \pm 4,01) \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ($p < 0,01$, 42,0 %), креатинина – $(0,139 \pm 0,04) \text{ ммоль/л}$ ($p < 0,01$, 41,8 %), цистатина С – $(1598,1 \pm 50,9) \text{ мкг/мл}$ ($p < 0,001$, 91,3 %). В группах сравнения различия уровней СКФ, креатинина, цистатина С достоверны ($p < 0,001$ $p < 0,01$ $p < 0,01$). Определена отрицательная корреляционная связь между СКФ и цистатином С ($r = -0,28$, $p < 0,01$).

При ХСН без ХБП с СКФ $\geq 90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ (32 больных) уровень СКФ составляет $(101,2 \pm 9,9) \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ($p > 0,05$), креатинина – $(0,097 \pm 0,006) \text{ ммоль/л}$ ($p > 0,05$), цистатина С – $(1172,2 \pm 30,25) \text{ мкг/мл}$ ($p < 0,05$, 40,9 %). У пациентов с ХСН без ХБП с СКФ $\leq 89 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ (13 больных) значение СКФ составляет $(70,3 \pm 2,4) \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ($p < 0,01$, 31,1 %), креатинина – $(0,126 \pm 0,09) \text{ ммоль/л}$ ($p < 0,01$, 28,5 %), цистатина С – $(1360,9 \pm 40,11) \text{ мкг/мл}$ ($p < 0,01$, 62,1 %). Различия уровней креатинина, СКФ, цистатина С в группах сравнения достоверны ($p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,01$). Выявлена отрицательная корреляционная связь между СКФ и цистатином С ($r = - 0,42$, $p < 0,05$).

Таким образом увеличение уровней цистатина С, креатинина и снижение СКФ (MDRD) при ХСН в сочетании с ХБП по сравнению с ХСН без сопутствующей нефропатии у пациентов с сохранённой и сниженной функцией почек свидетельствует, что ранние стадии ХБП потенцируют нарушения функционального состояния почек у больных ХСН и могут рассматриваться как фактор риска её прогрессирования. Уровень цистатина С при сохранённой функции почек в отличие от креатинина и СКФ достоверно превышает норму, что подтверждает роль этого биомаркера для определения ранних нарушений гломерулярных почечных функций.

Выводы

1. При ХСН с ХБП и ХСН без ХБП в общих группах сравнения, у пациентов с сохранённой систолической функцией и её снижением, разделённых в зависимости от наличия ГЛЖ, с нормальными значениями СКФ (MDRD) и её умеренным снижением увеличение уровня цистатина С оказалось более существенным, чем классических показателей гломерулярных функций –

креатинина и СКФ (MDRD), что позволяет считать показатель цистатина С более ранним маркером нарушения функционального состояния почек.

2. Корреляционные связи показателей ФВ и ИММЛЖ с уровнем цистатина С и отсутствие таковых с креатинином и СКФ предполагают участие цистатина С в формировании этих параметров гемодинамики.
3. Ранние стадии ХБП (I–II), сопутствующие ХСН, потенцируют нарушение функционального состояния почек, что представляется как дополнительный фактор риска утяжеления ХСН.

References (список литературы)

1. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R. **Cardiorenal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative.** *Eur Heart J.* 2010;31(6):703–711.
2. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. **The severe cardiorenal syndrome: Guyton revisited.** *Eur Heart J.* 2005;26(1):11–17.
3. Arutiunov GP. **[Pathophysiological processes in the kidneys in patients with chronic heart failure].** *Serdechnaya nedostatochnost.* 2008;5:234–249.
4. Reznik EV, Gendlin GE, Guschina VM, Storozhakov GI. **[Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure (Review)].** *Nephrologia i Dialis.* 2010;12(1):13–24.
5. Berezin AE. **[Cardiorenal syndrome].** *Novosti Mediciny i Farmacii.* 2011;359:24–31.
6. McMurray J, Komajda M, Mckelvie R, Zile M, Ptaszynska A, Donovan M, Massie B, Carson P. **Renal dysfunction is associated with increased risk of fatal and non-fatal cardiovascular events in patients with heart failure and preserved ejection fraction – findings from the I-PRESERVE trial.** *European Journal of Heart Failure Supplements.* 2008;7(S1):86.
7. Borelli G, Cellamaro T, Bellini F, Morelli I, Kardash I, Rondinini L, Mariotti R. **Comparative prognostic value of glomerular filtration rate estimating formulas in chronic heart failure.** *European Journal of Heart Failure Supplements.* 2009;8(S2):i470.
8. Diadyk AI. **[Cardiorenal and renocardial syndromes].** *Sertseva Nedostatnist.* 2009;2:10–19.
9. Diadyk AI, Bagriy AE, Litvinova IA, et al. **[The defeat of the cardiovascular system in chronic renal failure: the experience of a 15-year prospective study].** *Ukrainian Cardiology Journal.* 2002;4:38–43.
10. Kuzmin OB. **[Chronic kidney disease and cardiovascular system].** *Nefrologia.* 2007;11(1):28–37.
11. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, D'Amico M, Del Vecchio L, Limido A, Malberti F, Spotti D. **Cardiovascular disease in chronic renal failure: challenge continues.** *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(Suppl 5):69–80.
12. Velkov VV, Reznikova OI. **[Modern laboratory diagnosis of renal pathologies: at the early stages to acute renal failure].** *Vestnik "Laboratorii DNK Diagnostiki".* 2011;1(10):6–11.
13. Turk V, Stoka V, Turk D. **Cystatins: biochemical and structural properties, and medical relevance.** *Front Biosci.* 2008;13:5406–20.
14. Angelidis C, Deftereos S, Giannopoulos G, Anatoliotakis N, Bouras G, Hatzis G, Panagopoulou V, et al. **Cystatin C: an emerging biomarker in cardiovascular disease.** *Curr Top Med Chem.* 2013;13(2):164–79.
15. Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ, Ix J, Fried LF, De Boer I, Palmas W, et al. **Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications.** *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(1):147–55.
16. Reinhard M, Erlandsen EJ, Randers E. **Biological variation of cystatin C and creatinine.** *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69(8):831–836.
17. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. **Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease.** *Clin Nephrol.* 2008;70(1):10–17.
18. Agarwal S, Thohan V, Shlipak MG, Lima J, Bluemke DA, Siscovick D, Gomes A, Herrington DM. **Association between cystatin C and MRI measures of left ventricular structure and function: multi-ethnic study of atherosclerosis.** *Int J Nephrol.* 2011;58(14). ID 153868.



19. Patel PC, Ayers CR, Murphy SA, Peshock R, Khera A, de Lemos JA, Balko JA, et al. Association of cystatin C with left ventricular structure and function: the Dallas Heart Study. *Circ Heart Fail.* 2009;2(2):98–104.
20. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation.* 2007;115(2):173–9.
21. Cepeda J, Tranche-Iparraguirre S, Marin-Iranzo R, Fernandez-Rodriguez E, Riesgo-Garcia A, Garcia-Casas J, Hevia-Rodriguez E. Cystatin C and cardiovascular risk in the general population. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(4):415–422.
22. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, Seliger SL, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2006;145:237–246.
23. Gao C, Zhong L, Gao Y, Li X, Zhang M, Wei S. Cystatin C levels are associated with the prognosis of systolic heart failure patients. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(11):565–71.
24. Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk. *Clin Chem.* 2009;55(11):1932–43.
25. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. [Recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure – 2012]. *Novosti Medicyny i Farmatsii.* 2012;432:20–29.
26. Kovalenko VM, Lutay MI, Sirenko YM, editors. *Klasifikatsia, standarty diahnostiki ta likuvannia* [Cardiovascular disease. Classification standards for diagnosis and treatment]. Kiyv, 2011. 96 p.
27. National Kidney Foundation. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.* *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1–S266.

(received 19.05.2014, published online 15.10.2014)

(получено 19.05.2014, опубліковано 15.10.2014)