

Биомаркер поражения почек цистатин "С" ассоциирован с тяжестью сердечной недостаточности у больных с нарушением систолической функции левого желудочка

Е.Ю. Панфилова, Н.Е. Резниченко, *Е.Н. Данковцева, *В.Г. Баринов, *Д.А. Затейщиков

Городская больница №17, Москва

*ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Нарушение функции почек может существенно ухудшать течение сердечной недостаточности. В связи с этим изучение новых маркеров почечной дисфункции весьма актуально. Обследованы 82 больных, госпитализированных в связи с декомпенсацией хронической систолической сердечной недостаточности (СН) различной этиологии и имеющих фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 40\%$. После стабилизации СН производился сбор анамнеза, тест с 6-минутной ходьбой для определения класса СН и забор крови для определения уровней биомаркеров. Средний возраст составил 63,7 года. 59 (72%) мужского пола. Среднее значение креатинина в обследованной группе было $102,5 \pm 4,12$ мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации – $67,9 \pm 3,15$ мл/мин/1,73 м², цистатин С – $1743,3 \pm 51,13$ нг/мл. Уровень цистатина С был значимо выше у больных старше 55 лет ($1799,7 \pm 57,14$ и $1530,6 \pm 101,46$, соответственно), в также у больных с неоднократными госпитализациями по поводу декомпенсации СН в анамнезе ($1907,1 \pm 110,30$ и $1799,7 \pm 57,14$, $p = -0,037$). В отличие от креатинина и СКФ, уровень цистатина С был существенно выше у больных с СН IV ф.кл., чем у больных с СН I–III ф.кл. ($1936,2 \pm 95,88$ нг/мл против $1709,7 \pm 56,92$ нг/мл, соответственно, $p = 0,039$). Выявлена слабая статистически значимая положительная корреляция между уровнем цистатина С и классом СН по NYHA по методу Spearman (коэффициент корреляции $0,278$, $p = 0,012$). Получены данные о более высоком среднем значении уровня цистатина С у больных с хронической систолической СН старше 55 лет, а также у больных с неоднократными госпитализациями по поводу декомпенсации СН в анамнезе, что, вероятно, может послужить основанием для использования этого показателя в качестве дополнительного маркера тяжести сердечной недостаточности.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, биомаркеры, цистатин.

Disorders in renal function may considerably worsen the course of cardiac insufficiency. So, to study new markers for renal dysfunction is quite an important and actual task. 82 patients with decompensation of chronic systolic cardiac insufficiency (CI) of various etiology and with the fraction of left ventricle eject $\leq 40\%$ were examined in the hospital. After CI stabilization we took anamnesis in these patients, made a test with 6-min walk for determining CI grade and took blood sampling for revealing a biomarker level. The average age of patients was 63.7 years. 59 (72%) of patients were males. The average creatinine value in the studied group was 102.5 ± 4.12 mkmol/L, rate of glomerular filtration – 67.9 ± 3.15 ml/min/1.73 m², cistatin C – 1743.3 ± 51.13 ngr/ml. Cistatin C level was considerably higher in patients older than 55 (1799.7 ± 57.14 and 1530.6 ± 101.46 , correspondingly), as well as in patients with multiple hospitalizations for CI decompensation in anamnesis. (1907.1 ± 110.30 and 1799.7 ± 57.14 , $p = -0.037$). Opposite to creatinine levels and rate of glomerular filtration cistatin C level was considerably higher in patients with CI of the IVth functional class than in patients with CI of the Ist-IIIrd functional classes (1936.2 ± 95.88 ngr/ml against 1709.7 ± 56.92 ngr/ml, correspondently, $p = 0.039$). A mild positive statistically little-important correlation has been revealed between cistatin C levels and CI class by NYHA, Spearman's technique (correlation coefficient 0.278 , $p = 0.012$). Higher cistatin C levels were seen in patients with chronic systolic insufficiency older than 55 and in patients with multiple hospitalizations for CI decompensation in anamnesis, what could probably serve as an additional marker of CI severity.

Key words: cardiac insufficiency, biomarkers, cistatin.

Почечная недостаточность является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [1]. У лиц с установленным диагнозом ИБС наличие хронического заболевания почек является таким же значимым предиктором сердечно-сосудистых событий, как и сахарный диабет (СД) или артериальная гипертензия (АГ) [2].

Как в клинической практике, так и в научных исследованиях в большинстве случаев для оценки функции почек используется определение уровня креатинина в сыворотке или плазме крови или оценка клиренса креатинина при помощи формул Cockcroft-Gault [3], Jelliffe [4] или MDRD (Modification of Diet in Renal Disease formula) [5].

Тем не менее, уровень креатинина не является надежным индикатором функции почек и подвержен влиянию таких факторов, как возраст, пол, вес, особенности питания, этническая принадлежность [6. 7. 8]. Это

создает необходимость для поиска других биохимических показателей, более точно отражающих функцию почек.

Цистатин С представляет собой эндогенный ингибитор цистеиновых протеаз, относящийся ко второму типу семейства цистатинов. Он представляет собой негликозилированный основной белок низкой молекулярной массой (13 кДа), состоящий из цепочки 120 аминокислот [9, 10, 11] и экспрессирующийся практически во всех клетках органов человека [12, 13].

Цистатин С обнаруживается во всех биологических жидкостях в достаточно высоких концентрациях. Он продуцируется в организме с постоянной скоростью, а низкая молекулярная масса позволяет ему свободно фильтроваться через клубочковую мембрану [14, 15]. Уровень цистатина С относительно стабилен в системной циркуляции и относительно легок для определения [16]. Многочисленные данные, полученные за последние годы, позволяют

позиционировать цистатин С как более точный и ранний маркер снижения скорости клубочковой фильтрации, чем креатинин.

В некоторых исследованиях было показано, что значительное повышение уровня цистатина С может быть информативно уже на ранних стадиях нарушения почечной функции [17, 18, 19, 20, 21]. Было также предложено несколько формул для оценки уровня СКФ с использованием цистатина С. Однако до настоящего времени не установлено международного стандарта для определения СКФ с использованием этого показателя [Tidman, 2008].

Кроме того, ряд работ посвящен возможности использования креатинина как прогностического маркера у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе не только с СН, но и ИБС, АГ.

Целью данной работы было сравнение показателей уровня традиционных и более новых биохимических маркеров поражения почек у больных с систолической сердечной недостаточностью.

Протокол исследования

Были обследованы 82 больных, проходивших лечение в ГБ №17 г. Москвы в связи с декомпенсацией хронической систолической сердечной недостаточности (СН). Главным критерием включения в исследование было наличие нарушения общей сократительной функции ЛЖ – ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, измеренной при трансторакальной эхокардиографии. В исследование включались больные, имевшие различную этиологию СН – постинфарктный кардиосклероз, мерцательная аритмия, артериальная гипертензия.

Включение больного в исследование производилось после стабилизации СН и принятия лечащим врачом решения о возможности выписки из стационара. У всех больных, после получения письменного согласия на сбор данных и дальнейшее наблюдение, производился сбор анамнеза и заполнение индивидуальных регистрационных карт.

В качестве нагрузочного теста с целью оценки функционального статуса сердечной недостаточности на момент включения в исследование использовался тест с шестиминутной ходьбой, который проводился в коридоре с точно измененной длиной. Темп ходьбы пациент выбирал самостоятельно так, чтобы пройденная им дистанция за 6 мин была максимальной. Пациенту разрешалось замедлять темп ходьбы и даже останавливаться для кратковременного отдыха, движение возобновлялось сразу после улучшения самочувствия. Время отдыха включалось в общее время теста. Проведение теста прекращалось при появлении дискомфорта (одышка, головокружение, слабость, ангинозный приступ). Во время проведения теста никакого одобрения со стороны врача, проводившего исследование, не использовалось. После окончания теста отмечалось пройденное расстояние в метрах, на основании чего оценивался функциональный класс сердечной недостаточности: I ФК – 426 – 550 метров; II ФК – 301 – 425 метров, III ФК – 151 – 300 метров; IV ФК – менее 150 метров [22].

Всем больным была проводилась трансторакальная ЭхоКГ по стандартному протоколу. Задачей исследования была оценка толщины стенок и размера камер сердца, структуры клапанов, наличия зон а-

гипокинеза, общей сократимости ЛЖ, доплеровское исследование кровотока. Проводили видеозапись для повторного анализа. Фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) рассчитывали по формуле: $((\text{КДО-КССО})/\text{КДО}) \times 100\%$.

Взятие образцов крови для исследования уровня биомаркеров производилось также после достижения компенсации СН – проводили определение уровня креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и цистатина С.

Исследование креатинина проводилось кинетическим методом с использованием коммерческих наборов «Biosystems» (Испания), цистатина С – иммуноферментным методом с использованием лабораторных наборов «BioVendor» (Чехия). Определение СКФ проводилось расчетным методом с использованием формулы MDRD: $\text{СКФ} (\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2) = 186 \times (\text{креатинин, мкмоль/л} \times 0,0113)^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203} \times (0,742 - \text{если пациент женщина})$.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью стандартного статистического пакета программ SPSS 13.0. Для протяженных показателей был проведен анализ распределения и критериев его соответствия нормальному. Поскольку распределение всех изученных параметров не соответствовало нормальному, для анализа применяли непараметрические методы расчета. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины и их ошибки ($M \pm m$). Для оценки достоверности их различия использовали непараметрические тесты Mann–Whitney и Kruskal–Wallis. Дискретные величины сравнивали по критерию χ^2 Пирсона. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения при $p < 0,05$.

Результаты

Среди включенных в исследование 72% больных (59 человек) были мужского пола. Средний возраст больных во время включения в исследование составил 63,7 года. ИБС была диагностирована у 65 (79,3%) больных, инфаркт миокарда ранее перенесли 58 (70,7%), артериальную гипертензию имели 72 (87,8%) больных. Мерцательная аритмия (как постоянная, так и пароксизмальная) имела место у 47 (57,3%) больных. Из них постоянную форму мерцательной аритмии имели 42 больных (51,2% от общего числа больных). Инсульт ранее перенесли 11 (13,4%) больных, хроническую obstructивную болезнь легких (ХОБЛ) имели 36 (43,9%). 12 больным (14,6%) в прошлом были выполнены инвазивные вмешательства на коронарных артериях. У 78 больных (95,1%) СН была диагностирована до настоящей госпитализации, но только 29,3% больных попадали в стационар по поводу декомпенсации СН и ранее. Среднее значение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у больных из нашей группы составило 30,1%. Подробная характеристика больных представлена в таблице 1.

64,6% больных до настоящей госпитализации получали терапию различными группами гипотензивных препаратов. Только 56,1% (46 человек), несмотря на существенно большее число больных с диагностированной ранее СН, получали в амбулаторных условиях терапию и АПФ. Спиринолактон принимали ранее 35,4%, фуросемид – 30,5%, тиазидные диуретики – 7,3%, сердечные

Таблица 1

Общая характеристика обследованных больных

	n	
Мужчины / женщины	59/23	72% / 28%
Средний возраст, годы	63,7±1,20	—
ИБС	65	79,3%
ИМ	58	70,7%
Артериальная гипертензия	72	87,8%
МА любая	47	57,3%
Постоянная или персистирующая форма МА	42	51,2%
СН диагностировано до настоящей госпитализации	78	95,1%
Госпитализации по поводу СН ранее	24	29,3%
Фракция выброса ЛЖ, %	30,1±0,73	—
Функциональный класс СН по NYHA		
I	8	9,8%
II	23	28%
III	39	47,6%
IV	12	14,6%
Этиология СН		
Постинфарктный кардиосклероз	48	60,8%
ИБС	2	2,5%
Артериальная гипертензия	6	7,6%
Мерцательная аритмия	17	21,5%
Клапанные пороки сердца	1	1,3%
ДКМП	5	6,3%
Инсульт в анамнезе	11	13,4%
ХОБЛ	36	43,9%
Курение на момент госпитализации	27	32,9%
Хирургические вмешательства на коронарных артериях	12	14,6%
Сахарный диабет	21	26,5%

гликозиды – 18,3%, антиагреганты – 46,3%, варфарин – 8,5% больных.

Среднее значение креатинина в обследованной группе больных составило 102,5±4,12 мкмоль/л (минимальное – 61,7 мкмоль/л, максимальное – 173,6 мкмоль/л), СКФ (MDRD) – 67,9±3,15 мл/мин/1,73 м² (минимальное – 37,7 мл/мин/1,73 м², максимальное – 115,6 мл/мин/1,73 м²), цистатина С – 1743,3±51,13 нг/мл (минимальное – 529,8 нг/мл, максимальное – 3211,7 нг/мл).

Уровень СКФ был значимо ниже в группе больных с АГ по сравнению с больными, имевшими нормальный уровень АД – 65,4±3,20 мл/мин/1,73 м² и 84,8±8,93 мл/мин/1,73 м², соответственно, р=0,041. У больных, принимавших до настоящей госпитализации спиронолакон, фуросемид и сердечные гликозиды, были выявлены более высокие средние показатели уровня креатинина, при этом не было обнаружено статистических различий по СКФ и уровню цистатина С.

Выявлено, что уровень цистатина С был значимо выше у больных старше 55 лет, в также у больных с неоднократными госпитализациями по поводу декомпенсации СН в анамнезе (таблица 2).

Не выявлено различий в уровне указанных показателей в зависимости от пола, наличия СД, любой формы мерцательной аритмии, приема иАПФ, тиазидных ди-

Таблица 2

Различия в уровне креатинина, СКФ и цистатина С между группами

	АГ	АГ нет	р
Креатинин, мкмоль/л	104,5±4,52	88,5±6,80	нд
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	65,4±3,20	84,8±8,93	0,041
Цистатин, нг/мл	1743,1±56,75	1744,5±101,95	нд
	Прием спиронолактона в анамнезе	Не принимали спиронолактона ранее	р
Креатинин, мкмоль/л	107,9±7,40	96,2±4,24	0,037
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	61,3±4,27	73,0±4,26	Нд
Цистатин, нг/мл	1842,3±86,96	1680,2±67,03	Нд
	Прием фуросемида в анамнезе	Не принимали фуросемид ранее	р
Креатинин, мкмоль/л	114,7±7,85	95,4±4,11	0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	59,1±5,37	72,2±3,76	Нд
Цистатин, нг/мл	1887,9±95,79	1670,7±62,78	Нд
	Прием сердечных гликозидов в анамнезе	Не принимали сердечные гликозиды ранее	р
Креатинин, мкмоль/л	118,9±12,03	98,9±4,01	0,040
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	58,1±7,00	69,9±3,42	Нд
Цистатин, нг/мл	1791,5±112,61	1729,1±60,93	Нд
	Возраст≥55 лет	Возраст<55 лет	р
Креатинин, мкмоль/л	99,3±3,90	109,9±10,27	нд
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	67,3±3,56	61,9±6,63	Нд
Цистатин, нг/мл	1799,7±57,14	1530,6±101,46	0,031
	Неоднократные госпитализации по поводу СН	Данная госпитализация первая	р
Креатинин, мкмоль/л	98,6±6,05	103,6±5,03	нд
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	67,6±3,78	68,7±5,43	Нд
Цистатин, нг/мл	1907,1±110,30	1799,7±57,14	0,037

уретиков, антиагрегантов и антикоагулянтов в анамнезе, индекса массы тела, значения ФВ ЛЖ.

Не выявлено отличий в уровне креатинина и СКФ между группами больных с различными классами СН по NYHA, однако уровень цистатина С был существенно

Таблица 3

Средние значения уровня биомаркеров у больных с различными функциональными классами СН по NYHA

	I ф.кл.	II ф.кл.	III ф.кл.	IV ф.кл.
Креатинин, мкмоль/л	88,5±5,11	102,5±7,18	101,0±6,52	119,4±6,36
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	82,5±7,50	69,2±5,06	67,7±4,18	52,6±5,54
Цистатин, нг/мл	1565,0±251,12	1678,6±88,45	1759,0±72,70	1936,2±95,88

выше у больных с СН IV ф.кл., чем у больных с СН I–III ф.кл. (1936,2±95,88 нг/мл против 1709,7±56,92 нг/мл, соответственно, $p=0,039$).

Выявлена слабая статистически значимая положительная корреляция между уровнем цистатина С и классом СН по NYHA по методу Spearman (коэффициент корреляции 0,278, $p=0,012$). Корреляция между уровнем креатинина и классом СН – слабая положительная, но статистически недостоверная (коэффициент корреляции 0,206), между СКФ и классом СН – слабая отрицательная, но также статистически недостоверная (коэффициент корреляции $-0,243$).

Получена средняя отрицательная корреляция между уровнем цистатина и СКФ (коэффициент корреляции $-0,648$, $p<0,001$), умеренная положительная корреляция между уровнем цистатина и креатинина (коэффициент корреляции 0,635, $p<0,001$).

Обсуждение

В настоящее время цистатин С определяется в биологическом материале тремя основными методами: иммуноферментным (ELISA), иммунотурбодимитрическим (PETIA) и иммунонефелометрическим (PENIA) [23, 24]. По некоторым данным, не существует прямой зависимости между результатами, полученными методом ELISA и двумя другими.

Референсные значения для уровня цистатина С в сыворотке крови отличаются в зависимости от метода его определения. По данным Т.А. Короленко и соавт. [25], уровень цистатина С в сыворотке крови у практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 40 лет составил $1043,1±107,5$ нг/мл. У пациентов пожилого возраста (50–65 лет) без клинических проявлений ИБС и признаков нарушения клубочковой фильтрации концентрация цистатина С в сыворотке крови была достоверно выше и составляла $1704,5±238,1$ нг/мл (исследование проводилось методом наборов Biovendor). Полученные нами данные для пациентов старше 55 лет не противоречат описанным ранее, однако для больных более молодой возрастной группы полученные нами значения выше, чем описанные в литературе.

Нами получены данные о наличии значимых различий в уровне таких общепринятых маркеров нарушения функции почек у больных, как креатинин и определенная расчетным методом СКФ, между различными подгруппами у больных с хронической систолической СН. Выявлено значимое повышение уровня креатинина у больных, получавших ранее лечение такими группами лекарственных препаратов, как петлевые диуретики, спиронолактон и сердечные гликозиды, выявлено значимое снижение СКФ у больных с артериальной гипер-

тензией – то есть у больных, у которых поражение почек вследствие наиболее вероятно. Неясным остается вопрос, является ли повышение уровня креатинина у больных, принимавших ранее мочегонные препараты и сердечные гликозиды, признаком влияния этих препаратов на функцию почек или всего лишь отражением исходно сниженной их функции вследствие тяжелой и, возможно, с трудом поддающейся

медикаментозной компенсации СН. Тем не менее, вопреки ожиданиям, у этих больных не было выявлено значимых изменений уровня цистатина С.

Получены данные о более высоком среднем значении уровня цистатина С у больных с хронической систолической СН старше 55 лет, а также у больных с неоднократными госпитализациями по поводу декомпенсации СН в анамнезе, что, вероятно, может послужить основанием для использования этого показателя в качестве дополнительного маркера тяжести сердечной недостаточности.

Литература

1. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1296–1305.
 2. Shlipak M.G., Simon J.A., Grady D., Lin F., Wenger N.K., Furberg C.D. Renal insufficiency and cardiovascular events in postmenopausal women with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 705–711.
 3. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine *Nephron.* – 1976. – Vol. 16. – P. 31–41.
 4. Jelliffe R.W. Letter: creatinine clearance: bedside estimate. *Ann Intern Med.* – 1973. – Vol. 79. – P. 604–605.
 5. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* – 1999. – Vol. 130. – P. 461–470.
 6. Hsu C.Y., Chertow G.M., Curhan G.C. Methodological issues in studying the epidemiology of mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 61. – P. 1567–1576.
 7. Kassirer J.P. Clinical evaluation of kidney function—glomerular function. *N Engl J Med.* – 1971. – Vol. 285. – P. 385–389.
 8. Levey A.S. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int.* – 1990. – Vol. 38. – P. 167–184.
 9. Grubb A., Lofberg H. Human α -trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adenohypophysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1982. – Vol. 79. – P. 3024–3027.
 10. Barret A.J., Davies M.E., Grubb A. The place of human α -trace (cystatin C) among the cysteine proteinase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun.* – 1984. – Vol. 120. – P. 631–636.
 11. Barret A.J., Fritz H., Grubb A., Isemura S., Jarvinen M., Katunuma N. et al. Nomenclature and classification of the proteins homologous with chicken cystatin [Abstract]. *Biochem J.* – 1986. – Vol. 236. – P. 312.
- И др. авторы.