

© Т.Е.Руденко, М.П.Васильева, И.М.Кутырина, Н.И.Соломахина, 2015  
УДК [616.61-036.12+616.12-003.826]:577.156+661.733.2

*Т.Е. Руденко<sup>1</sup>, М.П. Васильева<sup>2</sup>, И.М. Кутырина<sup>2</sup>, Н.И. Соломахина<sup>3</sup>*

## СЫВОРОТОЧНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИСТАТИНА С И МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И ГИПЕРТРОФИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА

<sup>1</sup>Научно-исследовательский отдел нефрологии Научно-исследовательского центра, <sup>2</sup>кафедра нефрологии и гемодиализа, <sup>3</sup>кафедра госпитальной терапии №1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Россия

*T.E. Rudenko<sup>1</sup>, M.P. Vasilyeva<sup>2</sup>, I.M. Kutyryna<sup>2</sup>, N.I. Solomakhina<sup>3</sup>*

## CYSTATIN C AND URIC ACID LEVELS IN DETECTING LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

<sup>1</sup>Department of nephrology research center, <sup>2</sup>department of nephrology and hemodialysis, <sup>3</sup>department of hospital therapy I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ:** оценить взаимосвязь между уровнем сывороточного цистатина С и мочево́й кислоты с гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** в исследование были включены 86 больных с ХБП II–V стадий недиабетической этиологии (53 % мужчин, 47 % женщин, средний возраст  $45 \pm 13$  лет). В зависимости от степени снижения СКФ все больные были разделены на 3 группы. В 1-ю группу были включены 33 больных с СКФ 89–45 мл/мин; во 2-ю группу – 33 больных с СКФ 44–15 мл/мин; в 3-ю группу – 20 больных, получающих лечение гемодиализом с СКФ < 15мл/мин. В контрольную группу (n=20) были включены лица с СКФ > 90 мл/мин. Всем обследуемым было проведено общеклиническое обследование и трансторакальное эхокардиографическое исследование, определялись уровни цистатина С и мочево́й кислоты в сыворотке крови. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** ГЛЖ была диагностирована у 48 из 86 (52%) больных с ХБП, составляя в 1-й группе – 42,4%, во 2-й группе – 63,6%, в 3-й группе – 80%. Факторами риска ее развития были возраст ( $R_s = 0,23$ ,  $p = 0,016$ ), мужской пол ( $R_s = 0,29$ ,  $p = 0,003$ ), индекс массы тела ( $R_s = 0,38$ ,  $p < 0,0001$ ), общий холестерин ( $R_s = 0,3$ ,  $p = 0,001$ ) и АГ ( $R_s = 0,56$ ,  $p < 0,0001$ ). Уровень сывороточного цистатина С в 1-й группе составлял  $1489,4 \pm 520,7$  нг/мл, во 2-й группе –  $2533,1 \pm 621,6$  нг/мл, в 3-й группе –  $5166,0 \pm 1586,6$  нг/мл; в контрольной группе –  $820,0 \pm 224,5$  нг/мл. Цистатин С обратно коррелировал с СКФ ( $R_s = -0,9$ ;  $p < 0,0001$ ), прямо – с артериальной гипертензией ( $R_s = 0,5$ ,  $p < 0,001$ ) и индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) ( $R_s = 0,51$ ,  $p < 0,0001$ ) и ГЛЖ ( $R_s = 0,5$ ,  $p < 0,0001$ ), концентрической и эксцентрической моделями ГЛЖ ( $R_s = 0,4$ ,  $p < 0,0001$  и  $R_s = 0,2$ ,  $p = 0,04$  соответственно). Уровень цистатина С  $\geq 1150,6$  нг/мл с 78% чувствительностью и 62% специфичностью предсказывал развитие ГЛЖ у пациентов с ХБП додиализной стадии ( $p < 0,0001$ ). По данным многофакторного анализа цистатин С и АГ были независимо связаны с ИММЛЖ ( $\beta = 0,46$ ,  $p = 0,02$ ;  $\beta = 0,29$ ,  $p = 0,03$  соответственно). Гиперурикемия выявлена у 76,7% больных, ее наличие прямо коррелировало с артериальной гипертензией ( $R_s = 0,4$ ,  $p < 0,0001$ ) и ИММЛЖ ( $R_s = 0,4$ ;  $p < 0,0001$ ) и цистатином С ( $R_s = 0,5$ ,  $p < 0,0001$ ) и обратно – с СКФ ( $R_s = -0,57$ ,  $p < 0,0001$ ). При проведении ROC-анализа сывороточный уровень мочево́й кислоты  $\geq 424,7$  мкмоль/л с 84% чувствительностью и 61% специфичностью ассоциировался с наличием ГЛЖ у пациентов с ХБП додиализной стадии ( $p < 0,001$ ). **ВЫВОДЫ.** При ХБП III–V стадий повышенные уровни цистатина С и мочево́й кислоты могут быть связаны с развитием ГЛЖ.

**Ключевые слова:** кардиоренальный синдром, цистатин С, мочево́я кислота.

### ABSTRACT

**THE AIM** of the study is to evaluate interrelation between levels of cystatin C and uric acid with left ventricular hypertrophy (LVH) in patients with chronic kidney disease (CKD). **MATERIALS AND METHODS.** The study included 86 patients with non-diabetic 2-5 stage CKD (53% male, 47% female, mean age  $45 \pm 13$  years). According to glomerular filtration rate (GFR) decrease they were divided into 3 groups: the 1 one with GFR (n = 33) 89 – 45 ml/min, the 2 (n = 33) – 44 – 15 ml/min and hemodialysis patients (n = 20) were included in the third group. Control group (n=20) included persons with GFR > 90 ml/min. All patients were performed clinical examination and transthoracic echocardiography, cystatin C and uric acid levels in serum were measured. **RESULTS.** LVH was detected in 52% (48 from 86) patients with CKD (in 1 group – 42,4%, 2 group – 63,6%, 3 group – 80%). It was correlated with age ( $p = 0,23$ ,  $p = 0,016$ ), male gender ( $p = 0,29$ ,  $p = 0,003$ ), body mass index ( $p = 0,38$ ,  $p < 0,0001$ ), total cholesterol ( $p = 0,3$ ,  $p = 0,001$ ) and arterial hypertension ( $p = 0,56$ ,  $p < 0,0001$ ). Cystatin C levels in the 1, 2, 3 groups were  $1489,49 \pm 520,76$  ng/ml;  $2533,13 \pm 621,66$  ng/ml;  $5166,02 \pm 1586,61$  ng/ml respectively, in control group –  $820,0 \pm 224,5$  ng/ml. Cystatin C has inverse correlation with GFR ( $R_s = -0,9$ ;  $p < 0,0001$ ), was positively correlated with arterial hypertension ( $p = 0,5$ ,  $p < 0,001$ ), left ventricular mass index ( $p = 0,51$ ,  $p < 0,0001$ ), concentric and eccentric LVH models ( $p = 0,5$ ,  $p < 0,0001$ ;  $p = 0,2$ ,  $p = 0,04$  respectively). Multiple regression analysis showed that factors associated with LVH were systolic blood pressure ( $\beta = 0,29$ ,  $p = 0,03$ ) and cystatin C ( $\beta = 0,46$ ,  $p = 0,02$ ). Serum cystatin C level  $C \geq 1150,6$  ng/ml had sensitivity 78% and specificity 62% LVH in ROC-curve analysis. Hyperuricemia was found in 76,6% patients with CKD. It was directly correlated with arterial hypertension ( $p = 0,4$ ,  $p < 0,0001$ ), left ventricular mass index ( $p = 0,4$ ;  $p < 0,0001$ ) and cystatin C ( $r = 0,5$ ,  $p < 0,0001$ ) and negatively with GFR ( $p = -0,57$ ,  $p < 0,0001$ ). Uric acid level  $\geq 424,7$  mkmol/l was detected LVH with sensitivity 84% and specificity 61%. **CONCLUSION.** In stage 3-5 CKD higher levels of cystatin C and uric acid may be associated with left ventricular hypertrophy.

**Key words:** cardiorenal syndrome, cystatin C, uric acid.

Руденко Т.Е. 119991, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4. Научно-исследовательский отдел нефрологии НИЦ ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Тел.: 499-248-41-66, E-mail: atatinaer@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) сопровождается высокой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений, что нашло отражение в концепции кардиоренального синдрома 4-го типа [1–4]. По данным крупных исследований этот риск возникает при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 75 мл/мин и возрастает экспоненциально по мере утраты функций почек [5]. Учитывая распространенность ХБП в популяции, встает вопрос о выявлении биомаркеров поражения сердечно-сосудистой системы у этой категории больных.

Одним из вероятных кандидатов, отражающим как состояние функций почек, так и риск развития сердечно-сосудистых осложнений, считается цистатин С [6–8]. Он впервые был выделен в 1961 году из цереброспинальной жидкости, принадлежит к семейству ингибиторов цистеиновых протеаз и секретируется с постоянной скоростью всеми ядродержащими клетками. Его основная биологическая функция – участие в процессах вне- и внутриклеточного протеолиза, путем контроля активности цистеиновых протеаз, предупреждая чрезмерную активацию последнего. Цистатин С свободно фильтруется в клубочках почек, полностью метаболизируется в почечных канальцах, не подвергаясь секреции. На его концентрацию не влияют возраст, пол, мышечная масса. По мнению исследователей, эти данные позволяют считать его более точным, по сравнению с креатинином, показателем состояния почечных функций, особенно у пациентов с начальной и умеренной стадиями почечной дисфункции [8, 9]. В то же время, в ряде работ было показано, что повышение уровня цистатина С являлось предиктором сердечно-сосудистой смертности, развития сердечной недостаточности, поражения коронарных и периферических сосудов, развития инфаркта миокарда и инсульта у разных групп больных [10–12]. Считается, что цистатин С обладает преобладающим предикторным значением по сравнению с другими показателями функций почек, в частности креатинином или расчетными (на его основе) методами оценки СКФ [12, 13].

Взаимосвязь между гиперурикемией, поражением почек и сердечно-сосудистыми заболеваниями была замечена еще в конце XIX в., и сейчас эта проблема переживает ренессанс. Гиперурикемия ассоциирована с артериальной гипертензией, поражением коронарных артерий и ХБП, метаболическим синдромом [14, 15]. По данным большинства современных крупных исследований, в общей популяции выявляется ассоциация гиперурикемии с общей и сердечно-сосудистой смертностью, тогда

как у больных с ХБП сведения об этом противоречивы [16–18].

Цель исследования: оценить взаимосвязь между уровнем сывороточного цистатина С и мочевой кислоты с гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП).

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 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 латентного течения (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 пациенты 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 IIIб стадии (СКФ < 45 мл/мин), в нашем исследовании пациенты с ХБП IIIа стадии (СКФ 45–59 мл/мин) были объединены в одну группу с пациентами с ХБП II стадии (СКФ 60–89 мл/мин), а пациенты с ХБП IIIб стадии (СКФ 30–44 мл/мин) были объединены в одну группу с пациентами с ХБП IV стадии (СКФ 15–29 мл/мин). Пациенты с ХБП V 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.

Всем лицам, включенным в исследование, дополнительно определялся уровень цистатина С сыворотки «сэндвич» методом иммуноферментного анализа набором «Human Cystatin C ELISA», «BioVendor». Референсные значения цистатина С –  $1043,1 \pm 107,5$  нг/мл.

**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)	p
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 <sup>2</sup>	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 (54,5)	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 <sup>1</sup> , мм рт.ст.	131,06 ± 18,1	133,94 ± 20,65	136,75 ± 19,62	114,51 ± 10,12	> 0,05** < 0,0001***
ДАД на момент исследования <sup>1</sup> , мм.рт.ст.	81,67 ± 11,64	84,71 ± 10,75	85,5 ± 10,99	73,0 ± 5,71	> 0,05** < 0,001***
Лабораторные данные	n = 33	n = 33	n = 20	n = 20	
Гемоглобин, г/л	138,78 ± 17,04	119,11 ± 15,11	107,65 ± 15,51	129,75 ± 8,55	< 0,0001*
Протеинурия, г/л	0,20 ± 0,35	0,31 ± 0,44	0,35 ± 0,25	0,01 ± 0,002	> 0,05** < 0,001***
Креатинин, мг/дл	1,48 ± 0,55	2,95 ± 1,04	10,13 ± 3,7	0,98 ± 0,11	< 0,0001*
Мочевая кислота, мкмоль/л	428,55 ± 103,99	505,14 ± 90,62	476,57 ± 115,98	296,40 ± 119,57	< 0,001*
Холестерин, ммоль/л	5,37 ± 1,19	5,48 ± 1,22	5,03 ± 1,11	5,84 ± 0,77	> 0,05*

Примечание. <sup>1</sup> Все больные с АГ получали комплексную антигипертензивную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего 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.

Всем пациентам было проведено трансторакальное эхокардиографическое исследование в М- и В-режимах. Нарушения кардиогемодинамики оценивались по данным эхокардиографии (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. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux, г:  $ММЛЖ = 1,04 \times [(ТМЖП + ТЗС + КДР)^3 - (КДР)^3] - 13,6$ . Все вышеназванные показатели были разделены на площадь поверхности тела ( $S$  тела), м<sup>2</sup>. Объемные показатели левого желудочка: конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) определялись по методу Simpson, мл. ГЛЖ диагностировалась при индексе массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) более 110 г/м<sup>2</sup> у женщин и более 125 г/м<sup>2</sup> у мужчин. В зависимости от величины ИММЛЖ и индекса относительной толщины стенки левого желудочка (ИОТ), рассчитанного по формуле:  $ИОТ = (ТМЖП + ТЗСЛЖ)/КДР$ , выделены следующие типы ремоделирования левого желудочка: концен-

трическое ремоделирование (ИОТ ≥ 0,42; нормальный ИММЛЖ), концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка (ИОТ ≥ 0,42; ИММЛЖ больше нормы), эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка (ИОТ < 0,42; ИММЛЖ больше нормы). Определяли показатели систолической и диастолической функции левого желудочка.

При статистической обработке данных для протяженных переменных рассчитывали в зависимости от соответствия данных нормальному распределению среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (σ) или медиану, 25-й и 75-й процентиль – Ме [25%, 75%] и 95% доверительный интервал. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями применяли непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена. При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий χ<sup>2</sup> Пирсона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для оценки чувствительности и специфичности изменений уровня цистатина С был проведен ROC-анализ.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Всем обследуемым было проведено эхокардиографическое исследование сердца (табл. 2).

По нашим данным у 48 из 86 (52%) больных с ХБП была выявлена ГЛЖ. По мере снижения СКФ ее распространенность нарастала ( $p < 0,0001$ ), со-

Таблица 2

**Данные ЭХО-КГ у пациентов с ХБП**

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	p
СКФ, мл/мин	89–45 n = 33	44–15 n = 33	< 15 n = 20	> 90 (контроль) n = 20	
Индекс КДР ЛЖ, см/м <sup>2</sup>	2,45 ± 0,26	2,51 ± 0,31	2,62 ± 0,20	2,51 ± 0,24	> 0,05 <sup>†</sup>
Индекс КСР ЛЖ, см/м <sup>2</sup>	1,48 ± 0,22	1,53 ± 0,22	1,66 ± 0,21	1,55 ± 0,13	> 0,05 <sup>†</sup>
ИММЛЖ, г/ м <sup>2</sup>	110,01 [87,15; 138,34]	116,25 [103,07; 142,68]	144,49 [112,29; 172,65]	95,25 [72,24; 102,01]	< 0,0001 <sup>**</sup> > 0,05 <sup>***</sup>
Индекс РПЖ, см/м <sup>2</sup>	1,24 ± 0,21	1,19 ± 0,22	1,25 ± 0,19	1,17 ± 0,09	> 0,05 <sup>†</sup>
Индекс РЛП, см/м <sup>2</sup>	1,86 ± 0,24	1,91 ± 0,27	2,01 ± 0,19	1,76 ± 0,17	> 0,05 <sup>†</sup>
Индекс РПП, см/м <sup>2</sup>	1,73 ± 0,21	1,69 ± 0,26	1,76 ± 0,05	1,64 ± 0,23	> 0,05 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> Достоверность различий в группах 1 и 2, 2 и 3, 3 и 4; <sup>\*\*</sup> достоверность различий в группах 2 и 3, 1 и 4, 2 и 4, 3 и 4; <sup>\*\*\*</sup> достоверность различий в группах 1 и 2.

Таблица 2

**Уровень цистатина С сыворотки на разных стадия ХБП**

	Контроль СКФ > 90 мл/мин	ХБП II–IIIa (СКФ 89–45 мл/мин)	ХБП IIIb–IV (СКФ 44–15 мл/мин)	ХБП V (СКФ < 15 мл/мин)	p < 0,0001
Цистатин С, нг/мл	820,08 ± 224,54	1489,49 ± 520,76	2533,13 ± 621,66	5166,02 ± 1586,61	

ставляя в 1-й группе (СКФ 89–45 мл/мин) 42,4 %, во 2-й группе (СКФ 44–15 мл/мин) – 63,6%, в 3-й группе (СКФ < 15 мл/мин) – 80%. Среди клинико-лабораторных показателей для развития ГЛЖ оказались значимыми возраст ( $R_s = 0,23$ ,  $p = 0,016$ ), мужской пол ( $R_s = 0,29$ ,  $p = 0,003$ ), ИМТ ( $R_s = 0,38$ ,  $p < 0,0001$ ), общий холестерин ( $R_s = 0,30$ ,  $p = 0,001$ ) и АГ ( $p = 0,56$ ,  $p < 0,0001$ ).

Следует отметить, на ранних стадиях ХБП преобладали концентрическое ремоделирование и концентрическая ГЛЖ, при этом частота встречаемости концентрического ремоделирования достоверно уменьшается с прогрессированием ХБП ( $p = 0,02$ ), частота концентрической ГЛЖ достоверно нарастает к ХБП IIIb–IV стадии ( $p = 0,04$ ). При этом достоверных различий между частотой концентрической ГЛЖ между больными группы 2 (ХБП IIIb–IV стадии) и группы 3 (ХБП V стадии)

не отмечалось ( $p > 0,05$ ). В тоже время у пациентов с ХБП IIIb–IV стадии и ХБП V стадии отмечается достоверное нарастание частоты эксцентрической ГЛЖ (3 и 15%), не встречающееся на ранних стадиях ХБП ( $p = 0,03$ ) (рис.1).

В нашем исследовании по мере нарастания степени ХБП отмечалось достоверное увеличение концентрации цистатина С в сыворотке крови, обратно коррелирующее с СКФ ( $R_s = -0,9$ ;  $p < 0,0001$ ) (табл. 2).

У всех пациентов с ХБП выявлена положительная корреляционная связь цистатина С и артериальной гипертензией ( $R_s = 0,5$ ,  $p < 0,001$ ): при увеличении степени артериальной гипертензии отмечено нарастание сывороточного уровня цистатина С (рис. 2).

Также показано закономерное возрастание частоты встречаемости ГЛЖ по мере нарастания

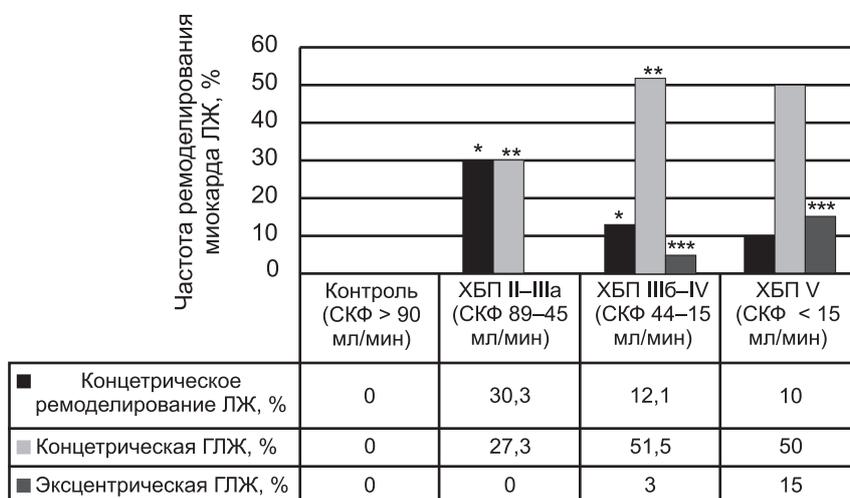


Рис. 1. Зависимость типа ремоделирования миокарда от стадии ХБП.

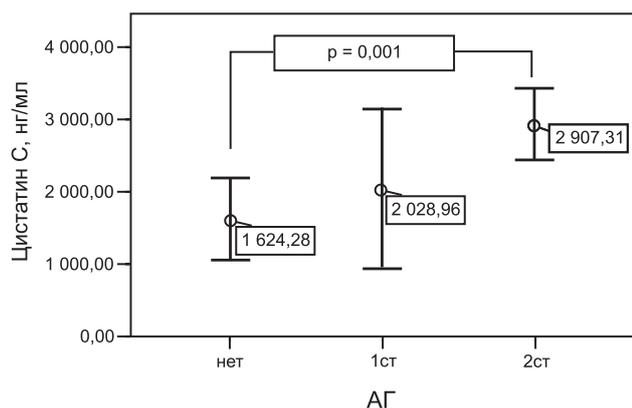


Рис. 2. Среднее значение цистатина С в зависимости от уровня артериальной гипертензии у пациентов с ХБП.

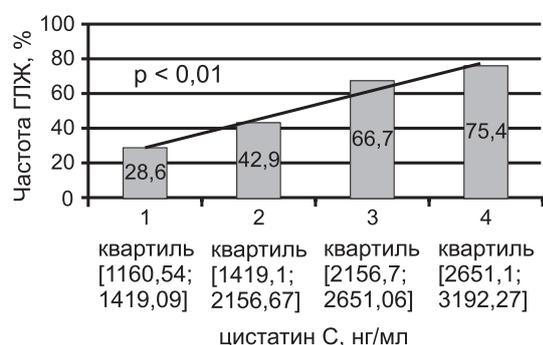


Рис. 3. Частота гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) в зависимости от сывороточного уровня цистатина С.

уровня сывороточного цистатина С (рис. 3).

Продemonстрирована сильная корреляционная связь цистатина С с ИММЛЖ ( $R_s = 0,51$ ,  $p < 0,0001$ ) и с ГЛЖ ( $R_s = 0,5$ ,  $p < 0,0001$ ) (табл. 3).

Выявлено, что цистатин С имеет более сильную корреляцию с концентрической ГЛЖ ( $R_s = 0,4$ ,  $p = 0,0001$ ), чем с эксцентрической ГЛЖ ( $R_s = 0,2$ ,  $p = 0,04$ ); корреляции цистатина С с концентрическим типом ремоделирования не получено.

При проведении ROC-анализа (рис. 4) было выявлено, что сывороточный уровень цистатина С  $\geq 1150,6$  нг/мл с 78% чувствительностью и 62% специфичностью предсказывает развитие ГЛЖ у пациентов с ХБП додиализной стадии ( $p < 0,0001$ ).

Среди обследованных пациентов с ХБП гиперурикемия выявлена в 76,7% случаев, тесно обратно коррелируя с СКФ ( $R_s = -0,57$ ,  $p < 0,0001$ ).

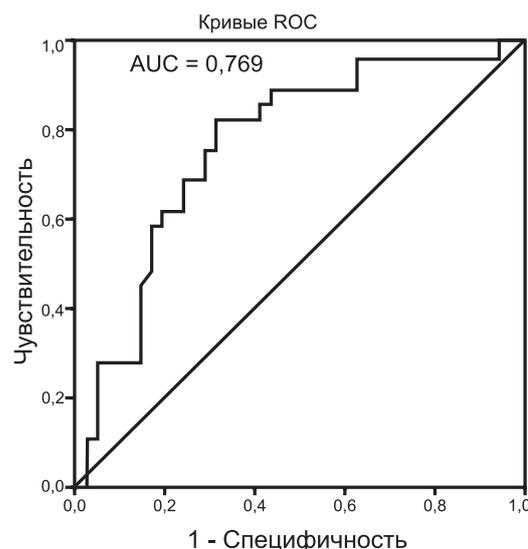


Рис. 4. Характеристическая кривая (ROC-кривая) взаимосвязи уровня цистатина С сыворотки и развития гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с ХБП додиализной стадии (СКФ 89–15 мл/мин).

Ее уровень нарастал по мере прогрессирования ХБП. В то же время, достоверных различий ее уровня между 2-й и 3-й группами не обнаружено (см. табл. 1).

На додиализных стадиях ХБП отмечена положительная корреляционная связь между гиперурикемией и артериальной гипертензией ( $R_s = 0,4$ ,  $p < 0,0001$ ), тогда как у пациентов диализной группы такой ассоциации не выявлено.

Продemonстрирована прямая корреляция ИММЛЖ с уровнем мочевой кислоты сыворотки ( $R_s = 0,4$ ;  $p < 0,0001$ ). На ранних стадиях ХБП (СКФ 89–45 мл/мин) ГЛЖ отмечается в 2,68 раза чаще при наличии гиперурикемии, чем в ее отсутствие ( $R_s = 0,03$ ). При ХБП IIIб–IV стадии и ХБП V диализной стадии (СКФ  $< 15$  мл/мин) данной закономерности не отмечено (рис. 5).

При проведении ROC-анализа (рис. 6) было выявлено, что сывороточный уровень мочевой кислоты  $\geq 424,7$  мкмоль/л с 84% чувствительностью и 61% специфичностью предсказывает развитие ГЛЖ у пациентов с ХБП додиализной стадии ( $p < 0,001$ ).

Между обоими биомаркерами (цистатином С и

Таблица 3

### Значение сывороточного цистатина С в зависимости от гипертрофии миокарда левого желудочка и СКФ у пациентов с ХБП

	Цистатин С, нг/мл			
	Контроль СКФ > 90 мл/мин	ХБП II–IIIа (СКФ 89–45 мл/мин)	ХБП IIIб–IV (СКФ 44–15 мл/мин)	ХБП V (СКФ < 15 мл/мин)
ГЛЖ есть	----	1672,94 $\pm$ 546,24	2836,39 $\pm$ 546,68	5489,02 $\pm$ 1677,73
ГЛЖ нет	820,08 $\pm$ 224,54	1363,37 $\pm$ 479,06	2327,26 $\pm$ 507,76	4390,81 $\pm$ 1124,46
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

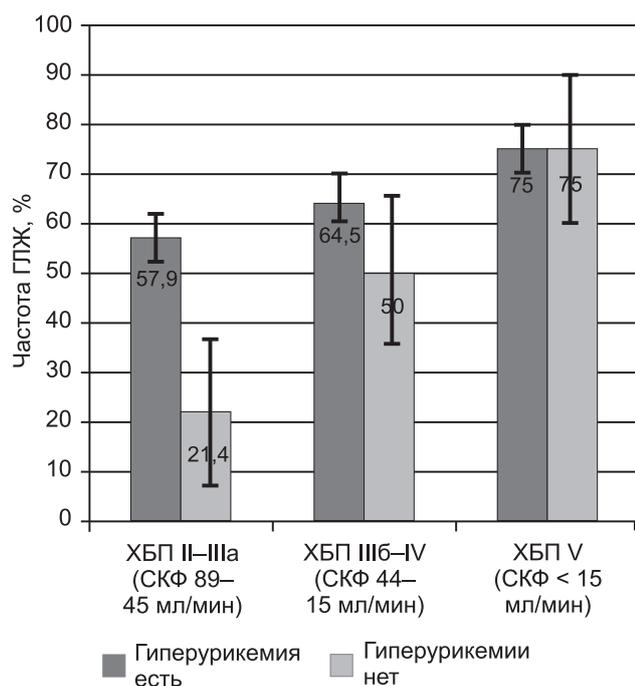


Рис. 5. Частота гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) в зависимости от наличия/ отсутствия гиперурикемии на разных стадиях ХБП.

мочевой кислотой) выявлена сильная положительная связь ( $r = 0,5$ ,  $p < 0,0001$ ).

По данным однофакторного регрессионного анализа наиболее значимыми факторами, коррелирующими с ИММЛЖ у пациентов с ХБП додиализной стадии, являются уровень САД, сывороточный цистатин С, мочевая кислота сыворотки. При многофакторном анализе сохраняет свою значимость цистатина С сыворотки крови и САД (табл. 4).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

По данным нашего исследования у половины больных с ХБП (52%) выявлена ГЛЖ. Показано, что сывороточный уровень цистатина С сильно коррелирует с ИММЛЖ, обладает достаточно высокой чувствительностью (78%) в отношении развития ГЛЖ у пациентов с ХБП. При этом отмечено, что уровень цистатина С преимущественно связан с концентрическим типом ГЛЖ. В нашем исследовании также показано, что на ранних стадиях

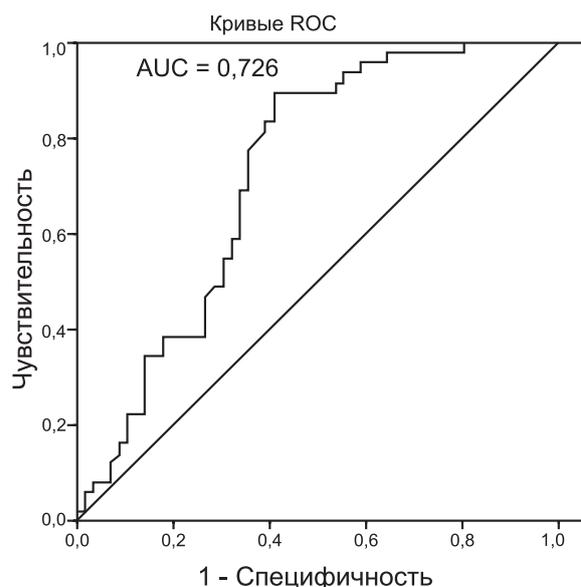


Рис. 6. Характеристическая кривая (ROC-кривая) взаимосвязи уровня мочевой кислоты сыворотки и развития гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с ХБП додиализной стадии (СКФ 89–15 мл/мин).

ХБП связь концентрической ГЛЖ с цистатином С значительно сильнее, чем со СКФ ( $\rho = 0,4$ ,  $p = 0,03$  и  $\rho = 0,25$ ,  $p = 0,04$ ). Уровень цистатина С прямо коррелировал с артериальной гипертензией ( $\rho = 0,5$ ,  $p < 0,001$ ) и обратно – со СКФ ( $\rho = -0,9$ ;  $p < 0,0001$ ), достоверно нарастая по мере прогрессирования стадии ХБП и степени АГ.

В настоящее время считают, что благодаря своей внутрипочечной кинетике цистатин С может считаться более точным маркером состояния почечных функций, в том числе при «доклинической» почечной дисфункции [9]. Учитывая тесную связь сердечно-сосудистых повреждений с нарушением почечных функций, предполагают, что повышение концентрации этого биомаркера обладает более полной прогностической информацией по сравнению с другими маркерами почечной функции и отражает доклиническое кардиоренальное поражение, выявляя группы больных с высоким риском неблагоприятного прогноза как в отношении прогрессирования ХБП, так и развития сердечно-сосудистых заболеваний [12, 13].

Таблица 4

#### Независимые факторы, коррелирующие с ИММЛЖ у пациентов с ХБП додиализной стадии по данным регрессионного анализа

Показатель	Линейный однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	Beta	t	p	Beta	t	p
САД, мм рт. ст.	0,37	3,67	<0,0001	0,29	2,17	0,03
Цистатин С, нг/мл	0,44	4,07	<0,0001	0,46	2,38	0,02
Гемоглобин, г/л	-0,22	2,06	0,04	-0,28	1,87	0,06
Мочевая кислота сыворотки, мкмоль/л	0,37	3,67	<0,0001	0,14	0,94	>0,05

Наши данные совпадают с результатами крупных популяционных исследований, в которых также выявлялась связь повышенной концентрации цистатина С со структурными характеристиками миокарда (ИММЛЖ, толщиной стенок, концентрическим типом ремоделирования миокарда левого желудочка) или наличием АГ у разного контингента обследуемых [19, 20].

Обсуждаются различные механизмы, повреждения сердечно-сосудистой системы, ассоциированные с повышением концентраций цистатина С [16, 19]. С одной стороны, этот биомаркер может отражать наличие гипертензионного фенотипа и опосредованно влиять на развитие концентрической гипертрофии миокарда. 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% [21]. У пациентов с ишемической болезнью сердца цистатин С был линейно связан с систолическим артериальным давлением, даже у пациентов с нормальной функцией почек [12]. В исследовании Dallas Heart Study 2009 г. более сильная связь цистатина С и ГЛЖ в группе афроамериканцев может быть объяснена тем, что распространённость артериальной гипертензии и гипертрофии миокарда левого желудочка была выше в 2–3 раза по сравнению с белыми [19].

В эксперименте и у пациентов с ГЛЖ, индуцированной АГ, уровень мРНК цистатина в миокарде был значительно повышен, что не обнаруживалось у больных с сердечной недостаточностью, вызванной гипертонией, подтверждая тем самым участие цистатина С в процессах ремоделирования сердца [22].

С другой стороны – цистатин С может непосредственно участвовать в процессах ремоделирования миокарда, в частности в развитии концентрической ГЛЖ, через возникновение дисбаланса между протеиназами цистеина (катепсины В, S, К), отвечающими за физиологический метаболизм на клеточном уровне, и ингибитором протеиназы цистеина (цистатин С) [22, 23]. Так, L. Xie и соавт. в эксперименте показали, что цистатин ингибирует биоактивность катепсина В, что способствует накоплению основных белков экстрацеллюлярного матрикса фибронектина и коллагена I/III типа в миокарде [24]. Обнаружено, что высокие концентрации цистатина С напрямую связаны как с атеросклерозом, так и с системным воспалением, которые отчасти могут быть результатом почечной

дисфункции. Провоспалительные цитокины при атеросклерозе стимулируют гиперпродукцию катепсинов, и повышение концентрации цистатина С может отражать попытку «контрбаланса», т.е. торможение избыточного протеолиза [25, 26].

В нашем исследовании у пациентов с ХБП гиперурикемия выявлена почти в 2/3 случаев (76,7%), что, как известно, связано с уменьшением урикозурической функции почек при прогрессировании ХБП. В то же время, в группах 2 и 3 сывороточный уровень мочевой кислоты достоверно не отличался, что обусловлено проведением сеансов гемодиализа в последней группе, приводящих к снижению мочевой кислоты в сыворотке. Механизмы нефротоксического действия мочевой кислоты на почки подробно изучаются [27, 28].

В настоящее время обсуждается роль мочевой кислоты не только в прогрессировании ХБП, но и в развитии сердечно-сосудистых осложнений [29, 30]. Нами выявлены положительная корреляционная связь между гиперурикемией и артериальной гипертензией на додиализных стадиях ХБП ( $R_s = 0,4$ ;  $p < 0,0001$ ) и отсутствие данной закономерности у пациентов диализной группы, что обусловлено снижением урикемии в результате сеансов программного гемодиализа.

Также в нашем исследовании показана положительная связь мочевой кислоты с ИММЛЖ ( $R_s = 0,4$ ,  $p < 0,0001$ ). Важно, что уже на ранних стадиях ХБП (СКФ 89–45 мл/мин) ГЛЖ отмечается в 2,68 раза чаще при наличии гиперурикемии. Отсутствие данной закономерности в группах выраженной ХБП, возможно, связано с влиянием на развитие ГЛЖ дополнительных факторов, таких как применение аллопуринола, анемия, нарушения костно-минерального обмена. Тем не менее при ROC-анализе показано, что сывороточный уровень мочевой кислоты более 424,7 мкмоль/л с высокой чувствительностью и специфичностью (84 и 61% соответственно,  $p < 0,001$ ) ассоциируется с наличием ГЛЖ у пациентов с ХБП додиализной стадии. Таким образом, наши результаты согласуются с рядом работ, в которых было показано, что гиперурикемия является независимым фактором развития ГЛЖ или сосудистого повреждения. У пациентов с сохранной функцией почек, перенесших острый коронарный синдром, отмечена тесная связь между цистатином С и мочевой кислотой, наряду с возрастом, креатинном сыворотки крови, высокоспецифичным СРБ и лейкоцитами крови [31]. По мнению авторов, это свидетельство того, что цистатин С способствует прогрессированию атеросклероза путем влияния на воспалительный процесс.

С одной стороны, показано, что гиперурикемия ассоциирована с развитием АГ, сахарного диабета, поражением почек и сердечно-сосудистыми заболеваниями, т.е. состояниями, которые самостоятельно могут вызывать и поддерживать «порочный круг» кардиоренальных взаимоотношений [16, 17]. С другой стороны – влияние гиперурикемии per se реализуется через ряд механизмов, среди которых: развитие эндотелиальной дисфункции, системного хронического воспаления, пролиферация гладкомышечных клеток, окислительный стресс в органах-мишенях [32]. Важным является тот факт, что мочевая кислота – потенциально модифицируемый фактор риска [28].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение уровня мочевой кислоты и цистатина С у обследованных нами пациентов с ХБП ассоциировалось с наличием ГЛЖ. Вопрос о том, является ли эта взаимосвязь патогенетической или обусловлена какими-то другими, пока неизвестными, факторами, требует дополнительных исследований.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Ronco C, Haapio M, House A et al. Cardiorenal syndrome. *JACC* 2008; 52: 1527-1539
- Мухин НА, Моисеев ВС. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестн РАМН* 2003; 11: 50-55
- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15
- Шутов АМ, Серов ВА. Кардиоренальный и ренокардиальный синдромы. *Нефрология* 2009; 13 (4):59-63
- Гарсиа-Донаире ЖА, Руилопе ЛМ. Кардио-васкулярно-ренальные связи в кардиоренальном континууме. *Нефрология* 2013; 17 (1):11-19
- Каюков ИГ, Смирнов АВ, Эммануэль ВЛ. Цистатин С в современной медицине. *Нефрология* 2012; 16(1): 22-39
- Вельков ВВ. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. *Клинико-лабораторный консилиум* 2010; 05(36): 23-31
- Fassett RG, Venuthurupalli SK, Gobe GC, et al. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int* 2011; 80: 806–821
- Пролетов ЯЮ, Саганова ЕС, Галкина ОВ и др. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями. *Нефрология* 2013; 17 (1):60-69
- 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: 173–179
- Kiyosue A, Hirata Y, Ando J et al. Plasma cystatin C concentration reflects the severity of coronary artery disease in patients without chronic kidney disease. *Circ J* 2010; 74: 2441–2447
- Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and Cardiovascular Risk. *Clinical Chemistry* 2009; 55(11): 1932-1943
- Reese PP, Feldman HI. More evidence that cystatin C predicts mortality better than creatinine. *JASN* 2009; 20: 2085-2092
- Золотухин ПВ, Чмыхало ВК, Макаренко МС и др. Положительный контур мочевой кислоты, гомоцистеина, NOX и XOR: нефрологические аспекты. *Нефрология* 2014; 18(5): 16-22
- Jonasson T, Ohlin AK, Gottsäter A, et al. Plasma homocysteine and markers for oxidative stress and inflammation in patients with coronary artery disease – a prospective randomized study of vitamin supplementation. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 628–634
- Latif Walead, Karaboyas A, Tong L. Uric Acid Levels and All-Cause and Cardiovascular Mortality in the Hemodialysis Population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(10): 2470–2477
- Liu WC, Hung CC, Chen SC et al. Association of Hyperuricemia with Renal Outcomes, Cardiovascular Disease, and Mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(4):541-548
- Madero M, Sarnak MJ, Wang X, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 796–803
- 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
- Xin Li, Hang Zhu, Peng Li, et al. Serum cystatin C concentration as an independent marker for hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Geriatr Cardiol* 2013; 10(3): 286–290
- 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
- Cheng XW, Obata K, Kuzuya M et al. Elastolytic cathepsin induction/ activation system exists in myocardium and is upregulated in hypertensive heart failure. *Hypertension* 2006; 48: 979–987
- Sam F, Siwik DA. Digesting the remodeled heart: role of lysosomal cysteine proteases in heart failure. *Hypertension* 2006; 48 (5): 830–831.
- 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
- Shlipak MG, Katz R, Cushman M, Sarnak MJ et al. Cystatin-C and inflammatory markers in the ambulatory elderly. *Am J Med* 2005;118: 1416.e25-1416.e31
- Singh D, Whooley MA, Ix JH, Ali S, Shlipak MG. Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1087-1092
- Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaría J et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005; 67(1): 237–247
- Щербак АВ, Козловская ЛВ, Бобкова ИН., Балкаров И.М. Гиперурикемия и проблема хронической болезни почек. *Тер арх* 2013; 6: 10-16
- Sandra N Ofori, Osaretin J Odiya. Serum uric acid and target organ damage in essential hypertension. *Vascular Health and Risk Management* 2014; 10: 253–261
- Мухин НА, Фомин ВВ, Лебедева МВ. Гиперурикемия как компонент кардиоренального синдрома. *Тер арх* 2011; 83(6): 5-13
- Ge C, Ren F, Lu S, et al. Clinical Prognostic Significance of Plasma Cystatin C Levels among Patients With Acute Coronary Syndrome. *Clin Cardiol* 2009; 32 (11): 644-648
- Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2008; 26: 269–275

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.10.2014 г.  
Принята в печать: 14.01.2015 г.