DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2021.13.5.007 УДК [616.379-008.64]:616.1-071(476.2)

Василькова О.Н.¹, Мохорт Т.В.², Пчелин И.Ю.³, Ярец Ю.И.⁴, Коротаева Л.Е.⁴

- ¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь
- ² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
- ³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
- ⁴ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

Vasilkova V.1, Mokhort T.2, Pchelin I.3, Yarets Yu.4, Korotaeva L.4

- ¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
- ² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus
- ³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia
- ⁴Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

Взаимосвязь цистатина С и структурногеометрических параметров сердца у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек

Relationship between Cystatin C and Structural-Geometric Parameters of the Heart in Patients with Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease

Резюме

Введение. Диабетическая нефропатия занимает одно из ведущих мест в структуре смертности пациентов с сахарным диабетом, при этом значительная часть таких пациентов не доживает до стадии уремии и умирает от сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим становится актуальным выделение биологических маркеров, которые можно использовать для диагностического и прогностического мониторирования риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при нарушении функции почек.

Цель. Оценить взаимосвязь цистатина С и структурно-геометрических параметров сердца у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек.

Материалы и методы. В исследование были включены 499 пациентов обоих полов с СД 1-го типа и СД 2-го типа в возрасте старше 25 лет. Всем пациентам наряду со стандартным клиническим и лабораторным обследованием проводилась оценка уровня цистатина С, а также эхокардиографическое исследование с оценкой структурно-геометрических показателей сердца.

Результаты. Уровни цистатина С у пациентов с СД были достоверно выше по сравнению с группой контроля (0,93 [0,78; 1,38] мг/л против 0,72 [0,61; 0,85] мг/л, р<0,003) и возрастали с утяжелением сердечно-сосудистой патологии (с 0,76 [0,66; 0,87] мг/л без наличия АГ и ИБС в анамнезе и 1,13 [0,89; 2,02] мг/л при наличии ИБС и АГ в анамнезе). По данным множественного регрессионного анализа, повышенные уровни цистатина С и снижение СКФ независимо от традиционных факторов риска предсказывали развитие ГЛЖ у пациентов с СД. Однако

ROC-анализ показал, что диагностической значимостью в большей степени обладает цистатин С (ROC AUC = 0,769). Так, уровень цистатина С в сыворотке крови ≥0,89 мг/л с чувствительностью 71% и специфичностью 63% позволяет прогнозировать развитие ГЛЖ у пациентов с СД и ХБП (p<0,0001).

Заключение. Цистатин С сыворотки может рассматриваться в качестве раннего маркера ГЛЖ, выявляемой уже на самых ранних стадиях у пациентов с СД и ХБП.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая болезнь почек, цистатин С.

Abstract -

Introduction. Diabetic nephropathy (DN) is the leading cause of mortality in patients with diabetes. Most patients with nephropathy do not suffer from the symptoms of uremia and die from cardiovascular diseases before their kidney dysfunction requires replacement therapy. The new markers that can be used for diagnostic and prognostic monitoring of the risk of development of cardiovascular diseases with impaired renal function are needed.

Purpose. To assess the relationship between cystatin C and structural-geometric parameters of the heart in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease.

Materials and methods. The study included 499 patients of both sexes with DT1 and DT2 over the age of 25 years. Along with the standard clinical and laboratory examination, all patients underwent assessment of the level of cystatin C, as well as echocardiographic study with assessment of the structural and geometric parameters of the heart.

Results. Cystatin C levels in patients with diabetes were significantly higher than in the control group (0.93 [0.78; 1.38] mg/l versus 0.72 [0.61; 0.85] mg/l, p<0.003) and increased with the severity of cardiovascular pathology (from 0.76 [0.66; 0.87] mg/l without the presence of hypertension and ischemic heart disease and 1.13 [0.89; 2.02] mg/l with the history of ischemic heart disease and hypertension). According to multiple regression analysis, cystatin C levels and decreased GFR, regardless of risk factors, predicted the development of LVH in patients with diabetes. However, the ROC analysis showed that cystatin C is a more accurate and precise parameter (ROC AUC = 0.769). Thus, the serum cystatin C level of \geq 0.89 mg/l with the sensitivity of 71% and specificity of 63% predicts the development of LVH in patients with diabetes and CKD (p<0.0001).

Conclusion. Serum cystatin C can be considered as an early marker of LVH detected at the earliest stages of CKD in patients with diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, chronic heart failure, cystatin C.

■ ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нефропатия занимает одно из ведущих мест в структуре смертности пациентов с сахарным диабетом (СД), при этом значительная часть таких пациентов не доживает до стадии уремии и умирает от инфаркта миокарда, инсульта, жизненно опасных аритмий [1]. Такая тесная взаимосвязь поражения почек и сердечно-сосудистой системы при СД позволяет рассматривать их формирование с единых патогенетических позиций, когда, с одной стороны, почка может выступать как орган-мишень для действия большинства известных факторов, связанных с сердечно-сосудистыми изменениями; с другой – активно вмешиваться в формирование системных метаболических и сосудистых патологических процессов, являясь активным генератором и традиционных, и нетрадиционных факторов риска.

В ряде крупных популяционных исследований показано, что даже начальное снижение функции почек, когда уровень креатинина в сыворотке крови нормален или только незначительно повышен, сопровождается резким увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [2–4]. Результаты ряда других исследований подтвердили, что ухудшение функционального состояния почек при эссенциальной гипертензии связано с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза [5, 6]. Наконец, в ряде метаанализов, включавших сотни тысяч и даже миллионы случаев, было показано, что критический уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ), при котором начинает отчетливо возрастать риск как общей, так и кардиоваскулярной смертности, составляет примерно 75 мл/мин [7, 8].

Такая взаимообусловленность патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках формирует так называемый кардиоренальный синдром [9], в рамках которого снижение СКФ становится важным независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и кардиоваскулярной смертности [10].

В последние годы в качестве маркера сердечно-сосудистых исходов при ХБП активно изучается цистатин С – ингибитор цистеиновых протеиназ, который в постоянной концентрации экспрессируется во всех ядросодержащих клетках организма, участвует в процессах вне- и внутриклеточного протеолиза, предупреждая его избыточную активацию под воздействием протеаз. Его уровень не зависит от пола, возраста и мышечной массы и рассматривается как более ранний, чем уровень креатинина, маркер нарушения функции почек [11, 12]. В связи с этим становится актуальным выделение биологических маркеров, которые можно использовать для диагностического и прогностического мониторирования риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при нарушении функции почек. Очевидно, что значение такого потенциального маркера СКФ, как цистатин С, невозможно не оценить в качестве предиктора развития кардиоваскулярных осложнений [13] и важно ответить на вопрос, является ли повышенный уровень цистатина С сам по себе фактором сердечно-сосудистого риска, а не просто метаболически нейтральным маркером СКФ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить взаимосвязь цистатина С и структурно-геометрических параметров сердца у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели на базе эндокринологического отделения Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека было обследовано 449 пациентов (126 мужчин и 323 женщины) с СД 1-го типа (133 человека) и СД 2-го типа (316 человек). Контрольную группу составили 65 случайно отобранных практически здоровых людей без нарушений углеводного обмена и поражения почек из числа добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу с исследуемой группой с СД.

Критериями включения в группу исследования были: информированное согласие пациента, наличие СД 2-го типа или СД 1-го типа в анамнезе, возраст ≥25 лет. Критерии исключения: заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся манифестным нарушением функции, онкологические заболевания в анамнезе, острые коронарные события, эпизоды тромбоэмболии легочной артерии, острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе менее 6 месяцев до начала исследования, патологически измененный мочевой осадок, первично-почечная патология недиабетического генеза.

Всем пациентам проводилось клиническое и лабораторное обследование, включающее исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), липидного спектра крови (общий холестерин, триглицериды, холестерин ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП), цистатина С в сыворотке крови. Расчет скорости клубочковой фильтрации проводился по стандартной формуле CKD-EPI. Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате VIVID 9 с цветным картированием на тканевом и энергетическом режимах. Изучали структурно-геометрические показатели: конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), относительную толщину стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ). Определение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), полученной линейными измерениями в М-режиме под контролем В-режима, осуществлялось в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества (ASE) по формуле: ММЛЖ = $0.8 \times (1.04 \times [(KДР + T3Cд + TМЖПд)^3 - (KДР)^3]) + 0.6 грамма.$ ИММЛЖ определяли расчетным методом по формуле: ИММЛЖ = М / S, где M – масса миокарда левого желудочка, г; S – площадь поверхности тела, м². Гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) диагностировали при значениях ИММЛЖ у мужчин более 115 г/м 2 , у женщин – более 95 г/м 2 [14].

Относительную толщину стенки ЛЖ (ОТС ЛЖ) определяли по формуле: (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР. На основе показателей ОТС ЛЖ и ИММЛЖ оценивали геометрическую модель ЛЖ и выделяли типы ремоделирования ЛЖ по классификации, предложенной А. Ganau (1992):

- нормальная геометрия ЛЖ (НГ ЛЖ) при нормальном значении ИММЛЖ и ОТС ЛЖ ≤0,42;
- эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГ ЛЖ) при ИММЛЖ больше нормы и ОТС ЛЖ ≤0,42;
- концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГ ЛЖ) при ИММЛЖ больше нормы и ОТС ЛЖ >0,42;
- концентрическое ремоделирование ЛЖ (КР ЛЖ) при нормальном значении ИММЛЖ и ОТС ЛЖ >0,42.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерного статистического пакета smSTATA 14.2 for Mac (Revision 29 Jan 2018). В исследовании данные представляли в виде Me [25; 75], где Me – медиана, 25 – 25-й процентиль и 75 – 75-й процентиль, min – минимальное значение, max – максимальное значение величины. Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и доли (в процентах) от общего числа пациентов по выборке в целом или в соответствующей группе. Количественное сравнение двух независимых выборок осуществлялось с использованием U-критерия

Манна – Уитни, для количественного сравнения трех и более независимых выборок использовался дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена с вычислением коэффициента корреляции (r). За уровень статистической значимости принимали р<0,05. После корреляционного анализа проводили множественный регрессионный анализ с вычислением коэффициента линейной регрессии (R²) и построением уравнения линейной зависимости. Диагностическая точность биомаркеров оценивалась с помощью анализа характеристических кривых (ROC-анализ). Оптимальное значение cut-off для каждого биомаркера определялось на основании максимальной оценки чувствительности и специфичности теста, основанного на доле правильно классифицированных пациентов в соответствии с наибольшим значением индекса Юдена.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика антропометрических, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов исследуемой группы и группы контроля представлена в табл. 1.

Обе группы были сопоставимы по возрасту (62,00 [52,00; 69,00] года в основной группе и 59,00 [46,00; 66,00] года – в контрольной), массе тела и ИМТ (84,00 [72,00; 94,00] кг против 79,00 [68,00; 92,00] кг и 30,49 [25,78; 35,00] кг/м² против 29,00 [25,24; 2,79] кг/м² соответственно), а также уровням ТТГ, АЛТ, АСТ. Однако достоверные различия были по уровням креатинина (79,00 [67,00; 115,00] мкмоль/л против 67,00 [60,00; 77,50] мкмоль/л), А/К (5,40 [2,33; 18,60] мг/ммоль против 0,84 [0,57; 1,32] мг/ммоль) и показателям липидного спектра крови.

Уровни цистатина С ожидаемо были выше у пациентов с СД по сравнению с группой контроля (0,93 [0,78; 1,38] мг/л против 0,72 [0,61; 0,85] мг/л, p<0,003).

Таблица 1 Характеристика пациентов исследуемой группы и группы контроля, Ме [25; 75]

Параметр	Основная группа, n=449	Группа контроля, n=65	р
Возраст, лет	62,00 [52,00; 69,00]	59,00 [46,00; 66,00]	NS
Масса тела, кг	84,00 [72,00; 94,00]	79,00 [68,00; 92,00]	NS
ИМТ, кг/м ²	30,49 [25,78; 35,00]	29,00 [25,24; 32,79]	NS
ТТГ, МЕ/л	2,00 [1,00; 3,00]	2,70 [1,85; 3,15]	NS
АЛТ, МЕ/л	33,00 [23,00; 45,00]	40,00 [31,00; 50,00]	NS
ACT, ME/л	25,00 [19,00; 30,00]	27,00 [18,00; 32,00]	NS
Длительность СД, лет	13,00 [8,00; 19,00]	-	
Уровень НЬА1С, %	8,50 [7,50; 9,40]	4,90 [4,60; 5,30]	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,66 [1,09; 2,33]	1,09 [0,90; 1,59]	<0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,26 [1,06; 1,56]	1,50 [1,35; 1,80]	<0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,10 [2,59; 3,72]	2,53 [2,01; 3,45]	<0,05
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,72 [0,50; 1,04]	0,50 [0,40; 0,60]	<0,05
ОХ, ммоль/л	5,20 [4,50; 6,10]	4,90 [3,93; 6,10]	<0,05
Креатинин, мкмоль/л	79,00 [67,00; 115,00]	69,00 [61,00; 78,00]	<0,05
А/К, мг/ммоль	5,40 [2,33; 18,60]	0,84 [0,57; 1,32]	<0,05
Цистатин С, мг/л	0,93 [0,78; 1,38]	0,72 [0,61; 0,85]	0,003

Table 1
Characteristics of patients of the study group and control group, Me [25; 75]

Parameter	DM group, n=449	Control group, n=65	р
Age, years	62.00 [52.00; 69.00]	59.00 [46.00; 66.00]	NS
Body mass, kg	84.00 [72.00; 94.00]	79.00 [68.00; 92.00]	NS
BMI, kg/m²	30.49 [25.78; 35.00]	29.00 [25.24; 32.79]	NS
TSH, IU/I	2.00 [1.00; 3.00]	2.70 [1.85; 3.15]	NS
ALT, IU/I	33.00 [23.00; 45.00]	40.00 [31.00; 50.00]	NS
AST, IU/I	25.00 [19.00; 30.00]	27.00 [18.00; 32.00]	NS
Duration of diabetes, age	13.00 [8.00; 19.00]	-	
HbA1c, %	8.50 [7.50; 9.40]	4.90 [4.60; 5.30]	<0.05
TG, mmol/l	1.66 [1.09; 2.33]	1.09 [0.90; 1.59]	<0.05
HDL-C, mmol/l	1.26 [1.06; 1.56]	1.50 [1.35; 1.80]	<0.05
LDL-C, mmol/l	3.10 [2.59; 3.72]	2.53 [2.01; 3.45]	<0.05
VLDL-C, mmol/l	0.72 [0.50; 1.04]	0.50 [0.40; 0.60]	<0.05
TC, mmol/l	5.20 [4.50; 6.10]	4.90 [3.93; 6.10]	<0.05
Creatinine, mcmol/l	79.00 [67.00; 115.00]	69.00 [61.00; 78.00]	<0.05
A/C, mg/mmol	5.40 [2.33; 18.60]	0.84 [0.57; 1.32]	<0.05
Cystatin C, mg/l	0.93 [0.78; 1.38]	0.72 [0.61; 0.85]	0.003

При анализе уровней цистатина С у пациентов с СД в зависимости от наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии были получены достоверные межгрупповые различия в уровнях цистатина С у пациентов с СД при возрастании тяжести сердечно-сосудистой патологии (0,76 [0,66; 0,87] мг/л без наличия АГ и ИБС в анамнезе и 1,13 [0,89; 2,02] мг/л при наличии ИБС и АГ в анамнезе). При этом корреляция между уровнями цистатина С и систолического АД была слабой (r=0,23, p<0,001) (табл. 2).

Уровни цистатина С также были значимо выше у пациентов с СД и наличием ГЛЖ, чем у пациентов без ГЛЖ (табл. 3).

Обнаружена корреляционная связь между цистатином С, ИММЛЖ (r=0,53, p<0,0001) и массой миокарда ЛЖ (r=0,51, p<0,0001), при этом размеры левого желудочка возрастали с увеличением концентрации цистатина С (puc. 1).

Таблица 2 Уровень цистатина С у пациентов с СД в зависимости от наличия сопутствующей сердечнососудистой патологии, Me [25; 75]

Помозиоти	Основная группа,	pANOVA		
Параметр	СД, n=85	СД + АГ, n=171	СД + АГ + ИБС, n=193	PANOVA
Цистатин С, мг/л	0,76 [0,66; 0,87]	0,89* [0,78; 1,47]	1,13*^ [0,89; 2,02]	0,0001

Примечания: * достоверность показателей по отношению к группе СД, p < 0.001; ^ достоверность показателей по отношению к группе СД + АГ, p = 0.0001.

Table 2
The level of cystatin C in patients with diabetes, depending on the presence of cardiovascular pathology, Me [25; 75]

		•		
D	DM group, n=449			ANOVA
Parameter	DM, n=85	DM + Hypertension, n=171	DM + Hypertension + IHD, n=193	pANOVA
Cystatin C, mg/l	0.76 [0.66; 0.87]	0.89* [0.78; 1.47]	1.13*^ [0.89; 2.02]	0,0001

Notes: * reliability of indicators in relation to the DM group, p<0.001; $^{\circ}$ reliability of indicators in relation to the DM + Hypertension group, p=0.0001.

Таблица 3 Уровень цистатина С у пациентов с СД в зависимости от наличия ГЛЖ, Ме [25; 75]

Паманати	Основная группа, n=449		_
Параметр	ГЛЖ нет, n=190	ГЛЖ есть, n=259	P
Цистатин С, мг/л	0,81 [0,68; 0,96]	1,15 [0,87; 2,28]	<0,0001

Table 3
The level of cystatin C in patients with diabetes, depending on the presence of LVH, Me [25; 75]

Parameter	Main group, n=449	_	
raiameter	LVH no, n=190	LVH yes, n=259	þ
Cystatin C, mg/l	0.81 [0.68; 0.96]	1.15 [0.87; 2.28]	<0.0001

Следует отметить, что при низких значениях цистатина С преобладала нормальная геометрия ЛЖ (у 58% пациентов с СД), при этом частота концентрического ремоделирования уменьшалась по мере увеличения цистатина С, а частота развития концентрической ГЛЖ достоверно увеличивалась с увеличением концентрации цистатина С и достигала 40% при самом высоком квартиле цистатина С (рANOVA<0,001). Достоверных межгрупповых различий между частотой развития эксцентрической ГЛЖ и квартилями цистатина С получено не было (рис. 2).

Выявлено, что уровень цистатина С коррелирует с концентрической ГЛЖ (r=0,54; p<0,05) сильнее, чем с эксцентрической ГЛЖ (r=0,41; p<0,05); корреляция уровня цистатина С с концентрическим ремоделированием не обнаружена. Кроме того, показано, что корреляции между концентрической ГЛЖ и уровнем цистатина С, а также концентрической ГЛЖ и СКФ неодинаковы: на самых ранних стадиях ХБП (СКФ 70 мл/мин/1,72 м² и выше) существует связь концентрической ГЛЖ с уровнем цистатина С (r=0,32; p=0,03) и при этом она отсутствует с креатинином (r=0,24, p=0,11).

Полученные нами данные согласуются с данными исследования Dallas Heart Study [15], где уровень цистатина С независимо

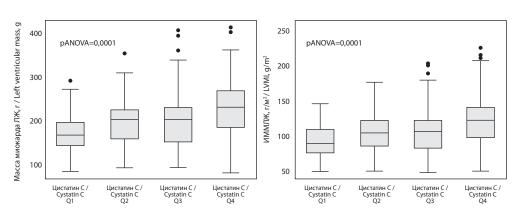


Рис. 1. Масса миокарда ЛЖ и ИММЛЖ в зависимости от уровня цистатина C у пациентов основной группы

Fig. 1. Left ventricular mass and LVMI depending on the level of cystatin C in patients with diabetes

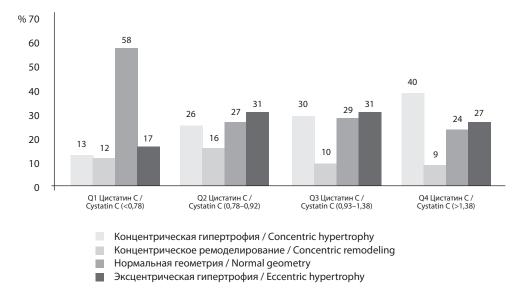


Рис. 2. Зависимость типа ремоделирования миокарда от уровня цистатина С

Fig. 2. The type of cardiac remodeling depending on the level of cystatin C

коррелировал с ИММЛЖ, толщиной стенки ЛЖ (p<0,001), концентрическим типом ремоделирования миокарда ЛЖ (p=0,027).

Данные ряда крупных исследований показывают, что цистатин С является не просто маркером, отражающим наличие почечной дисфункции, но и маркером доклинического структурно-функционального поражения сердца [16–18].

В нашем исследовании также показано, что на ранних стадиях ХБП при СКФ 70 мл/мин/1,72 м² и выше существует связь концентрической ГЛЖ с уровнем цистатина С (r=0,32, p=0,03) и при этом она отсутствует с креатинином (r=0,24, p=0,11). Полученные данные позволяют предположить, что при незначительном снижении СКФ цистатин С, концентрация которого не зависит от пола, возраста, мышечной массы, по сравнению с креатинином является более чувствительным маркером не только прогрессирования ХБП, но и поражения миокарда.

В настоящее время четкие механизмы, объясняющие связь между цистатином С и концентрическим типом ремоделирования миокарда, неясны, существуют лишь некоторые гипотезы. Во-первых, цистатин С может быть надежным прогностическим фактором доклинических структурных изменений в сердечно-сосудистой системе, так как служит более точной оценкой функции почек по сравнению с уровнем креатинина в сыворотке крови и СКФ. Предыдущие исследования рассматривали цистатин С как наиболее чувствительный маркер раннего повреждения функции почек и прогностический фактор реноваскулярной болезни у пациентов с эссенциальной АГ, преэклапсией, атеросклеротическими изменениями, при этом тяжесть дисфункции почек была

связана с диастолической дисфункцией миокарда ЛЖ и изменениями геометрии ЛЖ в различных группах [19, 20].

Во-вторых, взаимосвязь уровня цистатина С в сыворотке крови и концентрической ГЛЖ может быть обусловлена связью уровня цистатина С в сыворотке крови с АГ. И, хотя в нашем исследовании мы получили очень слабую корреляционную связь цистатина С и систолического АД (r=0,23, p<0,001), в ряде других исследований эта связь была очень сильной. Так, у пациентов с ИБС уровень цистатина С в сыворотке крови был линейно связан с САД даже при нормальной функции почек [21]. В исследовании Dallas Heart Study [22] более прочная связь уровня цистатина С в сыворотке крови и ГЛЖ у представителей негроидной расы была объяснена тем, что распространенность АГ и ГЛЖ в этой группе была выше, чем у представителей европеоидной расы, в 2–3 раза. Таким образом, цистатин С может быть спутником АГ, которая влияет на хронические изменения структуры миокарда ЛЖ. В эксперименте и у крыс, и у пациентов с ГЛЖ, индуцированной АГ, уровень мРНК цистатина в миокарде был значительно повышен, что не обнаруживалось у пациентов с сердечной недостаточностью, вызванной АГ, тем самым подтверждалось участие цистатина С в ремоделировании сердца [23].

В-третьих, цистатин С может не только служить маркером функции почек, но и непосредственно влиять на изменения структуры миокарда ЛЖ. В патогенезе ремоделирования миокарда ЛЖ по гипертрофическому типу играет роль наличие баланса между протеиназами цистеина (катепсины В, S, K) и ингибитором протеиназы цистеина (цистатин С) [24]. Катепсины отвечают за физиологический метаболизм на клеточном уровне, и их аномальные уровни могут негативно влиять на ремоделирование миокарда [25]. Хотя механизм связи цистатина С и концентрической ГЛЖ неизвестен, возможно, нарушение равновесия между двумя семействами протеинов (протеиназы цистеина и ингибиторы протеиназы цистеина) может приводить к развитию последней. L. Хіе и соавт. [26] в эксперименте показали, что цистатин ингибирует

Таблица 4 Множественный линейный регрессионный анализ ИММЛЖ со значимыми факторами, заданными для возраста, длительности СД, САД, HbA1c, XC ЛПНП, ТГ, мочевой кислоты, гомоцистеина, А/К, рСКФ, цистатина С

Предикторы	ß	р	95% ДИ
Возраст	0,143	0,196	-0,074; 0,361
Длительность СД	-0,275	0,061	-0,563; 0,013
САД	0,122	0,101	-0,024; 0,268
HbA1c	1,077	0,172	-0,469; 2,623
ХС ЛПНП	-1,036	0,373	-3,320; 1,247
ТГ	-1,505	0,169	-3,650; 0,641
Мочевая кислота	0,380	0,891	-5,053; 5,813
Гомоцистеин	0,184	0,362	-0,212; 0,580
A/K	0,122	0,058	-0,004; 0,248
рСКФ	-0,297	<0,0001	-0,440; -0,155
Цистатин С	8,267	0,001	3,414; 13,121

Примечания: В – нестандартизированный регрессионный коэффициент; ДИ – доверительный интервал.

Table 4
Multiple linear regression analysis of LVMI adjusted for age, duration of diabetes mellitus, SBP, HbA1c, LDL cholesterol, TG, uric acid, homocysteine, A/C, eGFR, cystatin C

Predictors	ß	р	95% CI
Age	0.143	0.196	-0.074; 0.361
Duration of diabetes	-0.275	0.061	-0.563; 0.013
SBP	0.122	0.101	-0.024; 0.268
HbA1c	1.077	0.172	-0.469; 2.623
LDL-C	-1.036	0.373	-3.320; 1.247
TG	-1.505	0.169	-3.650; 0.641
Uric acid	0.380	0.891	-5.053; 5.813
Homocysteine	0.184	0.362	-0.212; 0.580
A/C	0.122	0.058	-0.004; 0.248
eGFR	-0.297	<0.0001	-0.440; -0.155
Cystatin C	8.267	0.001	3.414; 13.121

Notes: β – non-standardized regression coefficient; CI – confidence interval.

биоактивность катепсина B, а это способствует накоплению основных белков внеклеточного матрикса в кардиомиоците – фибронектина и коллагена I/III типа.

Множественный линейный регрессионный анализ подтвердил роль цистатина С и СКФ в качестве предикторов ГЛЖ у пациентов с СД (β =8,267, p=0,001 и β =-0,297, p<0,001) (табл. 4). Исходя из полученных результатов, повышенные уровни цистатина С и снижение СКФ независимо от традиционных факторов риска предсказывают развитие ГЛЖ у пациентов с СД.

Однако при выполнении ROC-анализа (рис. 3) было выявлено, что диагностической значимостью в прогнозировании риска гипертрофии миокарда в большей степени обладает цистатин C (ROC AUC = 0,769) (табл. 5).

Уровень цистатина С в сыворотке крови ≥0,89 мг/л с чувствительностью 71% и специфичностью 63% позволяет прогнозировать развитие ГЛЖ у пациентов с СД и ХБП (p<0,0001).

Особенности взаимодействия сердечно-сосудистой патологии и дисфункции почек носят сложный характер, который еще больше усложняется при наличии сахарного диабета. Каждая из этих трех составляющих вносит свой негативный вклад, формируя замкнутый и сложный патогенетический круг, который определяет дальнейшую

Таблица 5 Результаты ROC-анализа взаимосвязи уровня цистатина C и рСКФ и развития ГЛЖ у пациентов с СД

Переменные	Число наблюдений	ROC AUC	Стандартная ошибка	95% ДИ
рСКФ	449	0,203	0,021	0,162; 0,244
Цистатин С	449	0,769	0,022	0,726; 0,812

Table 5
ROC analysis of cystatin C and eGFR for the diagnosis of LVH in patients with diabetes

Variables	Number of observations	ROC AUC	Standard error	95% CI
eGFR	449	0.203	0.021	0.162; 0.244
Cystatin C	449	0.769	0.022	0.726; 0.812

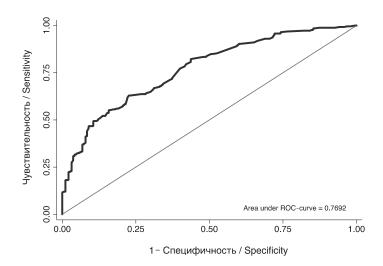


Рис. 3. Характеристическая кривая (ROC-кривая) взаимосвязи уровня цистатина C в сыворотке крови и развития ГЛЖ у пациентов с СД

Fig. 3. Characteristic curve (ROC-curve) of the relationship between the level of serum cystatin C and the development of LVH in patients with diabetes

судьбу пациентов. Разнонаправленность действия факторов риска, предсказуемость в клиническом аспекте конечных результатов такого сочетания дают основание рассматривать это взаимодействие как непрерывную цепь событий, составляющих основу кардиоренального континуума.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно нашему исследованию увеличение концентрации цистатина С взаимосвязано с патологическим ремоделированием сердца, характеризующимся прогрессированием концентрической гипертрофии левого желудочка и увеличением ИММЛЖ. По данным множественного регрессионного анализа, повышенные уровни цистатина С и снижение СКФ независимо от традиционных факторов риска предсказывают развитие ГЛЖ у пациентов с СД. Таким образом, цистатин С сыворотки может рассматриваться в качестве раннего маркера ГЛЖ, выявляемой уже на самых ранних стадиях у пациентов с СД и ХБП, с чувствительностью 71% и специфичностью 63%.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Мохорт Т.В., Василькова О.Н.; сбор и обработка данных, написание работы – Коротаева Л.Е., Пчелин И.Ю., Ярец Ю.И.

Authors' contribution: the concept and design of the study, editing – Mokhort T., Vasilkova V.; collection and processing of data, writing the work – Korotaeva L., Pchelin I., Yarets Yu.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Vasilkova V.M., Pchelin I.Yu., Bayrasheva V.K., Mokhort T.V., Naumenka A.P., Filiptsova N.A. (2018) Diagnostic and prognostic values of b-type natriuretic peptides and n-terminal fragment brain natriuretic peptides in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Juvenis Scientia*, no 2, pp. 4–8.
- Henry R.M., Kostense P.J., Bos G. (2002) Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. Kidney Int., vol. 62, pp. 1402–1407.
- Majunath G., Tighionart H., Ibrahim H. (2003) Level of kidney function as a risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. J Am Coll Cardiol., vol. 41, pp. 47–55.
- 4. Nitsch D., Dietrich D.F., von Eckardstein A. (2006) Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study. Nephrol Dial Transplant, vol. 21, no 4, pp. 935–944.
- Segura J., Campo C., Ruilope L.M. (2004) Effect of proteinuria and glomerular filtration rate on cardiovascular risk in essential hypertension. Kidney Int., suppl. 92, pp. 45–49.
- Mann J.F.E. (2005) Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency: implication for the use of ACE inhibitors. La Presse Medicale, vol. 34, no 18, pp. 1303–1308.
- Vanholder R. (2005) Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. Nephrol Dial Transplant., vol. 20, no 6, pp. 1048–1056.
- Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J. (2010) The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int., available at: http://www. kidney-international.org.
- Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kayukov I.G. (2005) Cardiorenal continuum, pathogenetical grounds of preventive nephrology. Nephrology, vol. 9, no 3, pp. 7–15.
- Smirnov A.V., Sedov V.M., Lhaahuu Od-Erdene, Kayukov I.G., Dobronravov V.A., Panina I.Yu. (2006) Reduction of the glomerular filtration rate as an independent risk factor of the cardiovascular disease. Nephrology, vol. 10, no 4, pp. 7–17.
- Grubb A., Bjork J., Lindstrom V. (2005) A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula. Scand. J. Clin. Lab. Invest., vol. 65, no 2, pp. 153–162.
- 12. Mussap M., Dalla Vestra M. (2002) Cystatin C in more sensitive marker than creatinine for the estimation of GRF in type 2 diabetic patients. *Kidney Int.*, vol. 61, no 4, pp. 1453–1461.
- 13. Lassus J., Harjola V.P. (2011) Cystatin C: a step forward in assessing kidney function and cardiovascular risk. Heart Fail Rev., vol. 23, pp. 324–328.
- 14. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. (2006) Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiography, vol. 7, pp. 79–108.
- Kilic T., Oner G., Ural E. (2009) Comparison of the long-term prognostic value of cystatin C to other indicators of renal function, markers of inflammation and systolic dysfunction among patients with acute coronary syndrome. Atherosclerosis, vol. 207, pp. 552–558.
- Kiyosue A., Hirata Y., Ando J., Fujita H. (2010) Plasma cystatin C concentration reflects the severity of coronary artery disease in patients without chronic kidney disease. Circ J., vol. 74, no 11, pp. 2441–2447.
- 17. Afshinnia F., Spitalewitz S., Chou S.Y., Gunsburg D.Z., Chadow H.L. (2007) Left ventricular geometry and renal function in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Am J Kidney Dis.*, vol. 49, no 2, pp. 227–236.
- 18. Moran A., Katz R., Smith N.L. (2008) Cystatin C concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure. J Card Fail., vol. 14, pp. 19–26.
- Ix J.H., Shlipak M.G., Chertow G.M. (2006) Cystatin C, left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction: data from Heart and Soul Study. J Cardiol., vol. 12, no 8, pp. 601–607.
- Park M., Hsu C.Y., Li Y. (2012) Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. J Am Soc Nephrol., vol. 23, pp. 1725–1734.
- 21. Aumann N., Baumeister S.E., Werner A. (2013) Inverse association of estimated cystatin C- and creatinine-based glomerular filtration rate with left ventricular mass: Results from the Study of Health in Pomerania. *Int J Cardiol.*, vol. 167, pp. 2786–2791.
- 22. Patel P.C., Ayers C.R., Murphy S.A., Peshock R., Khera A., de Lemos J.A., Balko J.A., Gupta S., Mammen P.P., Drazner M.H., Markham D.W. (2009) Association of cystatin C with left ventricular structure and function: the Dallas Heart Study. *Circ Heart Fail.*, no 2 (2), pp. 98–104.
- Cheng X.W., Obata K., Kuzuya M., Izawa H., Nakamura K. (2006) Elastolytic cathepsin induction/activation system exists in myocardium and is upregulated in hypertensive heart failure. *Hypertension*, vol. 48, pp. 979–987.
- 24. Sam F., Siwik D.A. (2006) Digesting the remodeled heart: role of lysosomal cysteine proteases in heart failure. *Hypertension*, vol. 48, no 5, pp. 830–831.
- Maltsev L.M., Shishkin A.N., Pchelin I.Yu. (2014) Vlijanie komponentov metabolicheskogo sindroma na remodelirovanie miokarda levogo zheludochka [The influence of components of the metabolic syndrome on myocardial remodeling of the left ventricle]. Vestnik S.-Peterb. un-ta, vol. 11, no 4, pp. 44–49.
- Xie L., Terrand J., Xu B., Tsaprailis G., Boyer J., Chen Q.M. (2010) Cystatin C increases in cardiac injury: a role in extracellular matrix protein modulation. Cardiovasc Res., vol. 87, pp. 628–635.

Подана/Submitted: 28.09.2020 Принята/Accepted: 18.10.2021

Контакты/Contacts: olga.n.vasilkova@gmail.com