

## Риск развития хронической сердечной недостаточности в зависимости от состояния фильтрационной функции почек у больных неосложненной гипертонической болезнью

Чернявина А. И., Козиолова Н. А.

**Цель.** Оценка риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) в зависимости от состояния фильтрационной функции почек у пациентов с неосложненной гипертонической болезнью (ГБ) без ренальной дисфункции.

**Материал и методы.** Проведено одномоментное скрининговое клиническое исследование, в которое последовательно в амбулаторных условиях было включено 176 пациентов с неосложненной ГБ без наличия хронической болезни почек (ХБП). Для оценки риска развития ХСН проводилось определение концентрации N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови. Для оценки фильтрационной функции почек определялась концентрация креатинина и цистатина С в сыворотке крови, рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI с учетом как концентрации сывороточного креатинина, так и цистатина С. Для оценки структурно-функционального состояния сердца проводилась эхокардиография.

**Результаты.** При проведении корреляционного анализа выявлена средней степени зависимости прямая взаимосвязь между NT-proBNP и концентрацией цистатина С в крови ( $r=0,370$ ;  $p<0,005$ ), а также средней степени зависимости обратная взаимосвязь с уровнем СКФ (CKD-EPIcre) и СКФ (CKD-EPIcys) ( $r=-0,321$ ;  $p<0,05$  и  $r=-0,360$ ;  $p<0,005$ , соответственно). Путем построения ROC-кривой для всех имеющихся значений цистатина С в крови у больных неосложненной ГБ был получен оптимальный порог отсечения 1016 нг/мл (AUC=0,726,  $p<0,001$ ), позволяющий обеспечить чувствительность метода диагностики — 72,2% ( $p<0,001$ ), специфичность — 62,0% ( $p<0,001$ ). Путем построения ROC-кривой для всех значений СКФ (CKD-EPIcys) у больных неосложненной ГБ был получен порог отсечения 74 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (AUC=0,702,  $p=0,002$ ). Чувствительность и специфичность составили 55,6% и 74,7%, соответственно ( $p=0,001$  и  $p=0,001$ , соответственно). С учетом точек отсечения для цистатина С и СКФ первую группу составили 73 (41,48%) пациента с уровнем цистатина С 1016 нг/мл и более и СКФ (CKD-EPIcys) 74 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и менее, вторую группу — 103 (58,52%) пациента с уровнем цистатина С <1016 нг/мл и СКФ (CKD-EPIcys) >74 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Наличие нарушения толерантности к глюкозе, диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ), гипертрофии ЛЖ и увеличения левого предсердия приводит к дополнительному увеличению риска развития ХСН у больных неосложненной ГБ без ХБП.

**Заключение.** Используемый в исследовании ROC-анализ показал, что цистатин С и СКФ (CKD-EPIcys), основанная на цистатине С, могут быть использованы как маркеры риска развития ХСН у пациентов неосложненной ГБ без ХБП. При увеличении концентрации цистатина С от 1016 нг/мл и выше относительный риск развития ХСН составляет 2,99, при снижении СКФ (CKD-EPIcys) 74 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и ниже — 1,26. Наличие нарушения толерантности к глюкозе, ДД ЛЖ, гипертрофии ЛЖ и увеличения левого предсердия у боль-

ных неосложненной ГБ без ХБП при увеличении концентрации цистатина С от 1016 нг/мл и выше и снижении СКФ (CKD-EPIcys) до 74 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и ниже дополнительно увеличивает риск развития ХСН.

**Ключевые слова:** неосложненная гипертоническая болезнь, риск развития хронической сердечной недостаточности, цистатин С.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Чернявина А. И. — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-0051-6694, Козиолова Н. А.\* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nakoziolova@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДД — диастолическая дисфункция, ДИ — доверительный интервал, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, НУП — натрийуретические пептиды, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, AUC — Area Under Curve, CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, ROC — Receiver Operating Characteristic, RR — относительный риск, UACR — Urine Albumin-to-Creatinine Ratio.

Рукопись получена 23.01.2022

Рецензия получена 30.01.2022

Принята к публикации 06.02.2022



**Для цитирования:** Чернявина А. И., Козиолова Н. А. Риск развития хронической сердечной недостаточности в зависимости от состояния фильтрационной функции почек у больных неосложненной гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4859. doi:10.15829/1560-4071-2022-4859

## Risk of heart failure depending on the state of renal filtration function in patients with uncomplicated hypertension

Chernyavina A. I., Koziołova N. A.

**Aim.** To assess the risk of heart failure (HF) depending on the state of renal filtration function in patients with uncomplicated hypertension (HTN) without kidney dysfunction.

**Material and methods.** This cross-sectional screening clinical trial consecutively included 176 outpatients with uncomplicated HTN and without chronic kidney disease (CKD). To assess the HF risk, the blood concentration of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) was determined. To assess the renal filtration function, the blood serum concentration of creatinine and cystatin C was determined, followed by glomerular filtration rate (GFR) estimation using the CKD-

EPI equation with both parameters. Echocardiography was performed to assess the cardiac structural and functional state.

**Results.** Correlation analysis revealed a moderate direct relationship between NT-proBNP and blood cystatin C concentration ( $r=0,370$ ;  $p<0,005$ ), as well as a moderate inverse relationship with GFR (CKD-EPIcre) and GFR (CKD-EPIcys) ( $r=-0,321$ ;  $p<0,05$  and  $r=-0,360$ ;  $p<0,005$ , respectively). ROC curve for all available values of blood cystatin C revealed the most optimal cut-off threshold of 1016 ng/ml (AUC=0,726,  $p<0,001$ ), which ensures the sensitivity of 72,2% ( $p<0,001$ ) and specificity of 62,0% ( $p<0,001$ ). ROC curve for all available GFR values

(CKD-EPlcys) revealed a cut-off threshold of 74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (AUC=0,702, p=0,002) with a sensitivity and specificity of 55,6% and 74,7%, respectively (p=0,001 and p=0,001, respectively). Taking into account the cut-off points for cystatin C and GFRcys, the first group consisted of 73 (41,48%) patients with cystatin C  $\geq 1016$  ng/ml and GFR (CKD-EPlcys)  $\leq 74$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, while the second one — 103 (58,52%) patients with cystatin C  $< 1016$  pg/ml and GFR (CKD-EPlcys)  $> 74$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. The presence of impaired glucose tolerance, left ventricular diastolic dysfunction (LV DD), LV hypertrophy and left atrial enlargement leads to an additional increase in HF risk in patients with uncomplicated HNT without CKD.

**Conclusion.** The ROC analysis showed that cystatin C and cystatin C-based GFR (CKD-EPlcys) can be used as markers of HF risk in patients with uncomplicated HTN without CKD. With an increase in cystatin C  $\geq 1016$  ng/ml, the relative risk of HF is 2,99, while with a decrease in GFR (CKD-EPlcys)  $\leq 74$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> — 1,26. The presence of impaired glucose tolerance, LV DD, LV hypertrophy and left atrial enlargement in patients with uncomplicated HTN without CKD with a cystatin C increase  $\geq 1016$  ng/ml and a decrease in GFR (CKD-EPlcys)  $\leq 74$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> and below further increases the risk of developing CHF.

Хорошо известно, что артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска (ФР) развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая стала в последние годы глобальной проблемой для здравоохранения, связанной с высокой частотой госпитализаций, длительного пребывания в стационаре и смертности пациентов [1, 2]. Так, по данным одного из последних метаанализов 48 рандомизированных клинических исследований, в который вошли данные 344716 больных (из них 186988 — без сердечно-сосудистых заболеваний), было показано, что при исходном артериальном давлении (АД) 157/89 мм рт.ст. уменьшение систолического АД на 5 мм рт.ст. снижает риск развития ХСН на 17% (95% доверительный интервал (ДИ) =0,77-0,89) [3].

Имеются сведения о том, что более высокий уровень N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных без симптомов и признаков недостаточности кровообращения статистически значимо связан с развитием ХСН, независимо от возраста, пола, этнической принадлежности, систолического АД, сахарного диабета, курения, расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), препаратов (антигипертензивные средства и статины), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и инфаркта миокарда (относительный риск (RR) =1,95 на 1U логарифмический прирост NT-proBNP, 95% ДИ =1,54-2,46, P<0,001) [4]. При этом расчетная СКФ, систолическое АД, ИММЛЖ и частота сердечных сокращений были ассоциированы с соотношением NT-proBNP/BNP в модели линейной регрессии (все P<0,05).

Поэтому для предупреждения развития ХСН у больных гипертонической болезнью (ГБ) и другими ФР ряд авторов рекомендуют раннее выявление пациентов с повышенным риском развития ХСН, что может не только улучшить прогноз, но и позволит целенаправленно распределять ресурсы на профилактическую помощь [5].

**Keywords:** uncomplicated hypertension, heart failure risk, cystatin C.

**Relationships and Activities:** none.

E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Chernyavina A. I. ORCID: 0000-0002-0051-6694, Koziolova N. A.\* ORCID: 0000-0001-7003-5186.

\*Corresponding author:  
nakoziolova@mail.ru

**Received:** 23.01.2022 **Revision Received:** 30.01.2022 **Accepted:** 06.02.2022

**For citation:** Chernyavina A. I., Koziolova N. A. Risk of heart failure depending on the state of renal filtration function in patients with uncomplicated hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4859. doi:10.15829/1560-4071-2022-4859

Особый интерес представляют больные с хронической болезнью почек (ХБП). С одной стороны, у 40% больных с нарушениями клубочковой фильтрации без симптомов и признаков ХСН отмечается увеличение NT-proBNP  $> 125$  пг/мл, как продемонстрировано в наблюдательном исследовании Bansal N, et al. (2021) [6]. Причем каждое снижение СКФ на 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> было связано с повышением порога NT-proBNP на 43% для 99-го перцентиля (95% ДИ =1,21-1,69). С другой стороны, такое увеличение NT-proBNP при наличии ХБП может быть причиной гипердиагностики ХСН.

Поэтому необходим поиск дополнительных маркеров для определения риска развития ХСН у больных ГБ при увеличении NT-proBNP.

Цистатин С — белок, входящий в семейство ингибиторов цистеиновых протеиназ. Он синтезируется многими клетками организма, постоянно поступает в кровоток, свободно фильтруется в клубочках почек, полностью метаболизируется в проксимальных канальцах и не секретируется в них. Известна прогностическая роль цистатина С как у больных с ХСН, так и пациентов с нарушением фильтрационной функции почек [7, 8].

Предикторное значение концентрации цистатина С в крови и СКФ, основанной на расчетных формулах с использованием цистатина С, для ХСН у больных с ГБ и другими ФР является предметом дискуссии.

Целью данного исследования явилась оценка риска развития ХСН в зависимости от состояния фильтрационной функции почек у пациентов с неосложненной ГБ без ренальной дисфункции.

### Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование

у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Проводится проспективное наблюдательное исследование. В 2015г на одном из промышленных предприятий города в рамках Программы предприятия по снижению сердечно-сосудистого риска среди 656 инженерно-технических работников в возрасте от 35 до 65 лет в течение 6 мес. был проведен скрининг на выявление ГБ с оценкой поражения органов мишеней и определением NT-proBNP в крови. ГБ была верифицирована у 256 (39,02%) больных. У 243 (37,04%) больных не было выявлено ассоциированных клинических состояний и увеличения NT-proBNP  $\geq 125$  пг/мл. Больные с ГБ, в т.ч. пациенты без ассоциированных клинических состояний и увеличения NT-proBNP  $\geq 125$  пг/мл, были включены в Программу диспансерного наблюдения, которая проводится на предприятии. Длительность наблюдения составила  $7,1 \pm 0,4$  года.

В 2021г по Программе диспансерного наблюдения было проведено повторное углубленное обследование 239 (4 выживших) больных ГБ, среди которых у 176 (73,64%) пациентов не было верифицировано ассоциированных клинических состояний и ХБП, которые и были включены в настоящее исследование.

Среди 176 пациентов с неосложненной ГБ без наличия ХБП, включенных в исследование, средний возраст составил  $46,74 \pm 8,08$  лет. Средняя длительность ГБ —  $4,16 [2; 5]$  лет. Среди обследованных — 108 (61,36%) мужчин и 68 (38,64%) женщин. В зависимости от концентрации цистатина С в крови и СКФ<sub>сус</sub>, основанной на цистатине С и рассчитанной по формуле СКD-EPI, являющихся точкой отсечения при построении ROC (Receiver Operating Characteristic)-кривой и маркером риска развития ХСН, все пациенты были разделены на 2 группы.

Диагноз ГБ был верифицирован в соответствии с Российскими (2010, 2020) и Европейскими рекомендациями по АГ (2013, 2018).

Критериями включения в исследование явились: наличие неосложненной ГБ без ХБП, постоянная антигипертензивная и липидкорректирующая терапия на момент включения, подписание информированного согласия. Не включались пациенты с вторичной АГ, подтвержденными заболеваниями мочевыделительной системы, онкологическими и другими заболеваниями, требующими специфического постоянного лечения и наблюдения, острыми воспалительными и инфекционными заболеваниями; психическими заболеваниями, препятствующими подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным в период обследования.

Всем больным для оценки риска развития ХСН проводилось определение концентрации NT-proBNP в крови с помощью иммуноферментно-

го анализа с использованием реактива фирмы “Вектор-Бест” (Россия) на анализаторе “Expert Plus Microplate Reader” (Biochrom, Великобритания). Диагностическим критерием NT-proBNP для риска развития ХСН считали концентрацию  $> 125$  пг/мл.

Среди 176 больных неосложненной ГБ без ХБП у 36 (20,45%) было определено повышение NT-proBNP  $\geq 125$  пг/мл в сочетании с  $\geq 1$  диагностическими критериями ХСН: у 10 (27,78%) из них были клинические симптомы и признаки ХСН, у 19 (52,78%) — диастолическая дисфункция (ДД) левого желудочка (ЛЖ), оцененная по соотношению  $E/e' > 9$ , у 12 (33,33%) — гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), оцененная по ИММЛЖ по эхокардиографии (ЭхоКГ), у 3 (8,33%) — увеличение индексированного объема левого предсердия (ИОЛП)  $> 34$  мг/м<sup>2</sup>. У всех больных была определена сохраненная фракция выброса (ФВ) ЛЖ. Верификация ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ проводилась в соответствии с Рекомендациями Российского кардиологического общества и Минздрава России и Европейского общества кардиологов (2021). При наличии двух диагностических критериев ХСН без клинической симптоматики при отсутствии других состояний, связанных с увеличением NT-proBNP, состояние было расценено как наличие бессимптомной ХСН, что согласуется с рекомендациями Российского кардиологического общества и Минздрава России (2020).

Для верификации ХБП рассчитывалась СКФ по формуле СКD-EPI<sub>cre</sub>, основанной на концентрации сывороточного креатинина, и степень экскреции альбумина/белка с мочой, которые определяли по UACR (Urine Albumin-Creatinine Ratio) в утренней порции мочи. Нормальными значениями считали уровень UACR  $< 30$  мг/г.

Для оценки фильтрационной функции почек определялась концентрация цистатина С в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием реактива “BioVendor” (Чехия) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) и СКФ по формуле СКD-EPI<sub>сус</sub>, основанная на концентрации цистатина С в крови. Референсными значениями цистатина С считали  $1043,1 \pm 107,5$  нг/мл.

Для оценки структурно-функционального состояния сердца проводилась ЭхоКГ согласно стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом ЭхоКГ, на ультразвуковом сканере Vivid S5 (General Electric, США) с определением ФВ ЛЖ по методу Симпсона, ДД ЛЖ с использованием тканевой доплерометрии, ИММЛЖ и ИОЛП.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 10.0. Для количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (М)  $\pm$  стандартное отклонение (SD) при распреде-

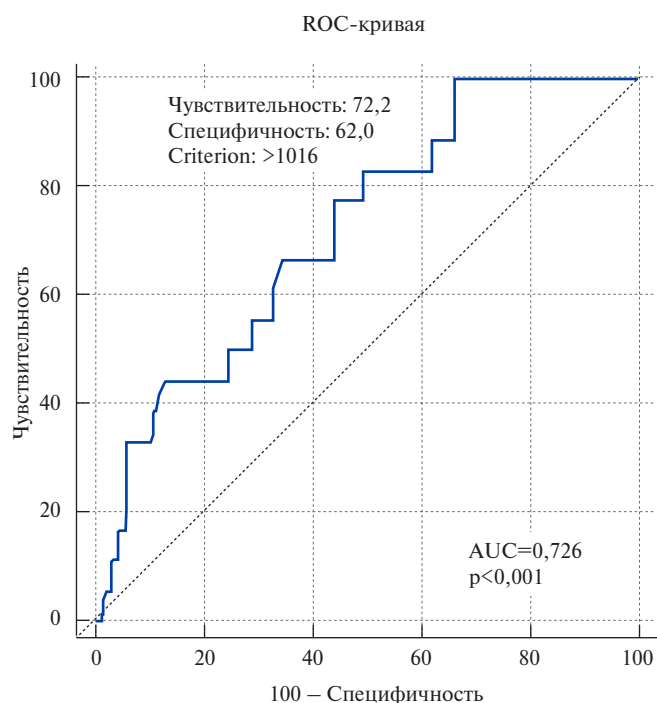


Рис. 1. ROC-кривая для цистатина С в крови у больных неосложненной ГБ как диагностического критерия риска развития ХСН.

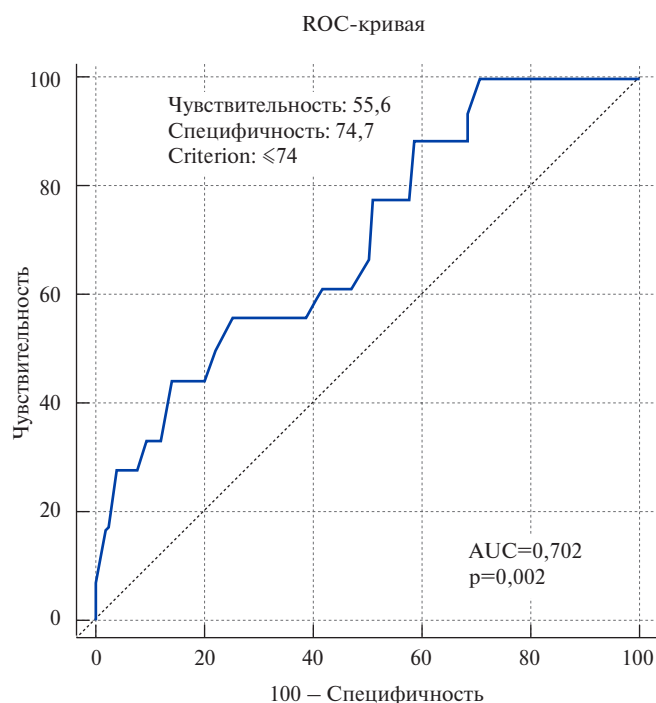


Рис. 2. ROC-кривая для СКФ (СКД-ЕPIcys) у больных неосложненной ГБ как диагностического критерия риска развития ХСН.

лении признаков, соответствующих закону нормального распределения, или медиана с нижним и верхним квартилем (Me [LQ; UQ]) при распределении, отличном от нормального. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Анализ вида распределения осуществлен с использованием критерия Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Распределение большинства признаков не соответствовало закону нормального распределения, для статистического анализа использовали непараметрические методы статистики: для количественных показателей — критерий Манна-Уитни; для качественных показателей — критерий  $\chi^2$ ; при нормальном распределении — критерий Стьюдента для количественных показателей, критерий  $\chi^2$  — для качественных признаков.

Для изучения взаимосвязи между количественными признаками, не соответствующими закону нормального распределения, применяли корреляционный анализ Спирмена. Для определения отношения шансов (ОШ), RR и 95% ДИ для ОШ и RR были составлены таблицы сопряженности 2x2, рассчитан  $\chi^2$  с вычислением достигнутого уровня значимости с поправкой Йетса на непрерывность. При  $p < 0,05$  различия считали статистически значимыми.

Определение оптимального значения показателей для верификации высокого риска развития ХСН у больных неосложненной ГБ без ХБП осуществля-

лось с помощью метода построения ROC-кривой для всех значений с расчетом количественного показателя AUC (Area Under Curve)  $> 0,5$  при  $p < 0,05$  и операционных характеристик чувствительности и специфичности.

### Результаты

При проведении корреляционного анализа выявлена средней степени зависимости прямая взаимосвязь между NT-proBNP, концентрацией цистатина С в крови ( $r=0,370$ ;  $p < 0,05$ ) и UACR ( $r=0,425$ ;  $p < 0,05$ ), а также средней степени зависимости обратная взаимосвязь с уровнем СКФ (СКД-ЕPIcre) и СКФ (СКД-ЕPIcys) ( $r=-0,321$ ;  $p < 0,05$  и  $r=-0,360$ ;  $p < 0,005$ , соответственно).

Для СКФ (СКД-ЕPIcre) и UACR были построены ROC-кривые с целью определения клинической значимости и операционных характеристик для верификации риска развития ХСН у больных неосложненной ГБ без наличия ХБП. СКФ (СКД-ЕPIcre) и UACR как ФР ХСН показали неудовлетворительную клиническую значимость при построении ROC-кривой: AUC была  $< 0,5$ .

Путем построения ROC-кривой для всех имеющихся значений цистатина С в крови у больных неосложненной ГБ был получен оптимальный порог отсечения 1016 нг/мл (AUC=0,726,  $p < 0,001$ ), позволяющий обеспечить чувствительность метода диагностики — 72,2% ( $p < 0,001$ ), специфичность — 62,0% ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). Следовательно, значение

Таблица 1

**Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от концентрации цистатина С в крови и СКФ (СКД-EPICys) (n=176)**

Показатель	Пациенты с уровнем цистатина С 1016 и более нг/мл и СКФ (СКД-EPICys) 74 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> и менее (n=73)	Пациенты с уровнем цистатина С <1016 нг/мл и СКФ (СКД-EPICys) >74 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (n=103)	p
Пол, абс. м/ж	50/23	58/45	0,102
Возраст, лет	47,04±8,66	46,49±7,59	0,963
Курение, абс./%	12/16,44	13/12,62	0,475
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,46±4,49	28,03±3,98	0,059
ОТ, см	95,50±8,47	92,65±10,82	0,060
Наследственность по ССЗ, абс./%	48 (65,75)	56 (54,37)	0,175
Ранняя менопауза у женщин, абс./%	3 (13,04)	4 (8,89)	0,912
НТГ, абс./%	8 (10,96)	5 (4,85)	0,037
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,5 [3,8; 5,9]	5,3 [3,5; 5,7]	0,239
Мочевая кислота, мкмоль/л	344,5±47,6	339,2±55,2	0,514
Мочевая кислота >360 мкмоль/л у жен., >420 мкмоль/л у муж., абс./%	6 (8,22)	8 (7,77)	0,863
ОХС, ммоль/л	6,1 [3,3; 7,2]	5,9 [3,4; 6,8]	0,756
ХС ЛНП, ммоль/л	3,41 [1,88; 4,76]	3,06 [1,80; 4,22]	0,188
ТГ, ммоль/л	1,6 [1,2; 2,7]	1,8 [1,3; 2,3]	0,452
ХС ЛВП, ммоль/л	1,18 [0,98; 2,38]	1,22 [1,04; 2,56]	0,308
Стаж ГБ, лет	4,0 [3,0; 6,0]	3,0 [2,0; 5,0]	0,054
ЖНРС, абс./%	6/8,22	13/12,62	0,354
ХОБЛ, абс./%	2/2,74	1/0,97	0,372
ЖКБ, абс./%	5 (6,85)	3 (2,91)	0,386
НАЖБП, абс./%	4 (5,48)	3 (2,91)	0,641
Хронический пиелонефрит, абс./%	3 (4,11)	4 (3,88)	0,753

**Сокращения:** ГБ — гипертоническая болезнь, ЖКБ — желчекаменная болезнь, ЖНРС — желудочковые нарушение ритма сердца, ИМТ — индекс массы тела, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НТГ — нарушения толерантности к глюкозе, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, СКД-EPIC — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based.

цистатина С 1016 пг/ммоль/л и выше у больных неосложненной ГБ без ХБП позволяет рассматривать его как маркер увеличения концентрации NT-proBNP >125 пг/мл и риска развития ХСН.

Путем построения ROC-кривой для всех значений СКФ (СКД-EPICys) у больных неосложненной ГБ был получен порог отсечения 74 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (AUC=0,702, p=0,002) (рис. 2). Следовательно, значение СКФ (СКД-EPICys) 74 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и менее позволяет рассматривать его у больных неосложненной ГБ без ХБП как маркер повышения уровня NT-proBNP в крови >125 пг/мл и риска развития ХСН. Чувствительность и специфичность составили 55,6% и 74,7%, соответственно (p=0,001 и p=0,001, соответственно).

С учетом точек отсечения для цистатина С и СКФcys первую группу составили 73 (41,48%) пациента с уровнем цистатина С 1016 нг/мл и более и СКФ (СКД-EPICys) 74 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и менее, вторую группу — 103 (58,52%) пациента с уровнем цистатина С <1016 пг/мл и СКФ (СКД-EPICys) >74 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Между группами не было отличий по частоте достижения целевых значений АД, структуре и представительству постоянной антигипертензивной терапии и статинов.

Сравнение клинико-анамнестических показателей по группам обследуемых представлено в таблице 1. Пациенты в группах статистически значимо не отличались по возрасту, полу, факторам сердечно-сосудистого риска, длительности ГБ, сопутствующей патологии, за исключением частоты встречаемости нарушений толерантности к глюкозе (НТГ), определенных как по данным глюкозотолерантного теста, так и по наличию гипергликемии натощак >7 ммоль/л.

Следовательно, у больных неосложненной ГБ при увеличении цистатина С 1016 нг/мл и более и СКФ (СКД-EPICys) 74 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и менее наличие НТГ приводит к дополнительному увеличению риска развития ХСН (ОШ =3,93, 95% ДИ =1,07-15,62; RR =1,84, 95% ДИ =1,04-2,42).

В таблице 2 представлены показатели фильтрационной функции почек и уровень NT-proBNP по

Таблица 2

## Показатели фильтрационной функции почек и уровень NT-проBNP по группам обследуемых (n=176)

Показатель	Пациенты с уровнем цистатина С 1016 и более нг/мл и СКФ (СКД-ЕP1cys) 74 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> и менее (n=73)	Пациенты с уровнем цистатина С <1016 нг/мл и СКФ (СКД-ЕP1cys) >74 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (n=103)	p
Цистатин С, нг/мл	1072 [1028; 1123]	852 [735; 908]	<0,001
СКФ (СКД-ЕP1cys), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	72,3 [68,8; 74,0]	100,4 [90,1; 109,4]	<0,001
Креатинин сыворотки, кмоль/л	74,75 [72,85; 82,90]	71,85 [62,75; 80,15]	0,227
СКФ (СКД-ЕP1cre), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	84,85 [75,35; 106,40]	102,02 [94,86; 107,85]	0,045
UACR, мг/г	21,6 [0,3; 23,8]	16,5 [0,0; 21,8]	0,068
NT-проBNP, пг/мл	102,4 [75,2; 167,1]	56,7 [27,6; 84,9]	<0,001

**Сокращения:** СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СКД-ЕP1 — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based, NT-проBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, UACR — Urine Albumin-Creatinine Ratio.

Таблица 3

## Гемодинамические показатели и структурно-функциональные параметры левых отделов сердца по группам обследуемых (n=176)

Показатель	Пациенты с уровнем цистатина С 1016 и более нг/мл и СКФ (СКД-ЕP1cys) 74 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> и менее (n=73)	Пациенты с уровнем цистатина С <1016 нг/мл и СКФ (СКД-ЕP1cys) >74 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (n=103)	p
САД, мм рт.ст.	139,78±14,54	137,05±13,26	0,282
ДАД, мм рт.ст.	92,54±11,14	89,82±11,21	0,103
ЧСС, уд./мин	66,22±8,73	68,64±10,25	0,199
ЧСС >80 уд./мин в покое, абс./%	8 (10,96)	10 (9,71)	0,987
ФВ ЛЖ, %	58,6±5,7	57,5±6,1	0,280
Е/А ЛЖ	1,16 [0,92; 1,32]	1,19 [0,96; 1,40]	0,763
IVRT ЛЖ, мс	91 [84; 111]	88 [72; 108]	0,672
Е/е' в покое	8,05 [4,56; 10,12]	7,56 [4,02; 8,04]	0,038
Е/е' в покое >9, n (%)	32 (43,84)	11 (10,68)	0,001
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	109,4 [78,6; 134,1]	102,2 [67,1; 118,7]	0,045
ГЛЖ, абс./%	27 (37,00)	19 (18,45)	0,011
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	28,5 [22,6; 34,0]	27,2 [20,3; 31,7]	0,234
ИОЛП >34 мл/м <sup>2</sup> , абс./%	8 (10,96)	2 (1,94)	0,027

**Сокращения:** ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФВ — фракция выброса, Е — максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка, А — максимальная скорость позднего наполнения левого желудочка, IVRT — время изоволюмического расслабления левого желудочка, е' — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца, СКД-ЕP1 — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based.

группам обследуемых. Выявлены статистически значимые отличия между группами по концентрации цистатина С, СКФ (СКД-ЕP1cre), СКФ (СКД-ЕP1cys) и NT-проBNP в крови.

Отношение шансов повышения NT-проBNP >125 пг/мл, а значит, и риска развития ХСН при наличии концентрации цистатина С >1016 нг/мл по сравнению с группой с концентрацией цистатина С <1016 нг/мл увеличивалось более, чем в 3 раза (ОШ = 3,38, 95% ДИ = 1,10-10,73), а RR составил 2,99 (95% ДИ = 1,09-8,68).

При расчете СКФ (СКД-ЕP1cys) 74 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и менее у больных неосложненной ГБ ОШ развития ХСН составило 1,57 (95% ДИ = 1,01-2,46), RR — 1,26 (95% ДИ = 1,01-1,57).

В таблице 3 представлены гемодинамические показатели и структурно-функциональные параметры левых отделов сердца по группам обследуемых.

Группы статистически значимо отличались по частоте верификации ДД ЛЖ, ИММЛЖ и частоте выявления ГЛЖ и увеличения левого предсердия (ЛП).

Следовательно, у больных неосложненной ГБ при увеличении цистатина С 1016 нг/мл и более и СКФ (СКД-ЕP1cys) 74 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и менее наличие ДД ЛЖ взаимосвязано с дополнительным увеличением риска развития ХСН (ОШ = 4,40, 95% ДИ = 1,87-10,56; RR = 1,87, 95% ДИ = 1,34-2,41), так же как и ГЛЖ (ОШ = 2,59, 95% ДИ = 1,24-5,48; RR = 1,65, 95% ДИ = 1,13-2,29) и увеличение ИОЛП (ОШ = 6,22, 95% ДИ = 1,17-43,83; RR = 2,04, 95% ДИ = 1,09-2,53).

## Обсуждение

В нашем исследовании сывороточный креатинин и СКФ (CRD-ЕP1cre) в диапазоне нормальных значений не показали статистически значимой взаи-

мосвязи с риском развития ХСН у больных ГБ без ХБП. “Золотым стандартом” оценки клубочковой дисфункции, отражающим фильтрационную функцию почек, являются клиренсовые методы, которые в клинической практике используются крайне редко из-за технически сложного выполнения исследования и высокой стоимости. Длительное применение в рутинной практике пробы Реберга-Тареева как метода оценки клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного вещества — креатинина, показало, что данный метод также имеет ряд значительных недостатков, например, применение его при снижении диуреза <1 литра представляет некорректные результаты. Поэтому в настоящее время для определения СКФ применяются расчетные методы СКФ с использованием специальных формул, таких как Кокрофта-Голта, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и СКД-EPI [9]. Но и эти расчетные формулы имеют свои недостатки, особенно у лиц с “неидеальной” массой тела [10]. В ситуациях, когда расчетная СКФ, основанная на определении креатинина, не может быть использована, альтернативным методом считается определение в сыворотке крови цистатина С и, соответственно, формула оценки СКФ, основанная на данном показателе [11, 12].

Преимущество определения концентрации цистатина С как более раннего по сравнению с креатинином маркера нарушений клубочковой фильтрации связано с его малой зависимостью в плазме от мышечной массы, пола и возраста (кроме детей до 1 года), а также практическим отсутствием канальцевой реабсорбции и секреции [13]. Клиническая чувствительность определения цистатина С в отношении нарушений фильтрационной функции почек составляет 86%, специфичность — 82%.

В нашем исследовании было продемонстрировано, что увеличение цистатина С до 1016 нг/мл и выше и снижение СКФ (СКД-EPI<sub>Cys</sub>) до 74 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и ниже у пациентов с неосложненной ГБ без ХБП взаимосвязано с риском развития ХСН. Этот вывод подтверждается результатами исследования Rehm M, et al. (2021) [14]. Авторы, используя данные от 12 европейских когорт (n=48518), показали, что нарушение фильтрационной функции почек, оцененное по СКФ, основанной как на цистатине С, так и креатинине, в общей популяции в течение 8 лет наблюдения увеличивает риск развития ХСН на 71% (95% ДИ = 1,45-2,01).

Известно, что при наличии ХБП концентрация NT-proBNP может повышаться и без развития ХСН, поэтому в наше исследование принципиально не включались пациенты с ХБП [15]. Повышение NT-proBNP при снижении СКФ обосновано с точки зрения патогенеза. При нарушении функции почек происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая способствует задержке натрия

и жидкости, а также сужению сосудов, что приводит к увеличению преднагрузки на сердце. Повышенное давление на стенку ЛЖ приведет к высвобождению биомаркеров миокардиального стресса — натрийуретических пептидов (НУП). Они секретируются кардиомиоцитами, когда клетки сердечной мышцы стимулируются растяжением желудочка. НУП могут расслабить гладкую мускулатуру сосудов, уменьшить пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов, а также снижают тонус сосудов за счет диуреза и натрийуреза [16]. НУП выводятся за счет протеолитического действия рецептора НУП С, ферментативного гидролиза нейтральной эндопептидазы и клубочковой фильтрации. NT-proBNP может фильтроваться и выводиться только почками, поэтому у пациентов с ХБП и снижением СКФ клиренс NT-proBNP снижается, а его уровень в крови повышается.

Также в дополнение в описанном патогенетическим механизмам в литературе имеются исследования, которые показали, что избыток цистатина С может способствовать фиброзу миокарда за счет накопления остеооптина и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ, способствовать расширению предсердий и гипертрофии желудочков, что приводит к ДД и развитию ХСН [17].

Для решения вопроса определения риска развития ХСН при ХБП Wang S, et al. (2021) предложили дополнительные предикторы, которые также связаны с определением цистатина С в крови [18]. Исследователи показали, что соотношение NT-proBNP к цистатину С<sup>1,53</sup>, равное 847,964, явилось независимым ФР кардиальной дисфункции при ХБП. Площадь под кривой при проведении ROC-анализа для соотношения NT-proBNP/CysC<sup>1,53</sup> составила 0,815 (95% ДИ = 0,772-0,858), чувствительность 78,24%, специфичность 69,44%.

В нашем исследовании было подтверждено, что у больных неосложненной ГБ без ХБП при увеличении цистатина С до 1016 нг/мл и выше и снижении СКФ (СКД-EPI<sub>Cys</sub>) до 74 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и ниже наличие НТГ, ДД ЛЖ, ГЛЖ и увеличения ИОЛП не только дополнительно увеличивают риск развития ХСН, но могут быть самостоятельными маркерами увеличения цистатина С и снижения СКФ. Так, в исследовании Rothberg AE, et al. (2020) у больных с тяжелым ожирением, которые снижали массу тела на величину до 18% от исходной, было найдено, что по мере уменьшения гиперинсулинемии с высокой частотой регистрировалась гиперфильтрация (рСКФ ≥ 135 мл/мин), оцененная по СКФ, основанной в большей степени на определении цистатина С [19]. В одном из экспериментальных исследований было найдено, что НТГ также связано и с канальцевой дисфункцией [20].

В исследовании Zivlas C, et al. (2017) было определено, что помимо известных детерминант увеличе-

ния ЛП, циркулирующие в крови цистатин С и галектин-3 были связаны с большей дилатацией ЛП у пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ [17].

В исследовании Katz DH, et al. (2021) тестировались 110 белков, взаимосвязанных с увеличением ИММЛЖ, и 13 протеинов, отражающих увеличение риска госпитализаций, связанных с ХСН, в общей популяции белой и негроидной рас [21]. Цистатин С и NT-proBNP продемонстрировали устойчивые ассоциации как с ИММЛЖ, так с риском госпитализаций, связанных с ХСН, у чернокожих и белых людей.

**Ограничения исследования.** Малый объем выборки; для оценки риска развития ХСН следует использовать для ее верификации, кроме NT-proBNP, и наличие клинических симптомов и признаков, и дополнительные структурные изменения сердца или наличие ДД ЛЖ; для оценки риска развития ХСН у больных неосложненной ГБ следует определять и более ранние маркеры миокардиального повреждения, такие как высокочувствительные тропонины или растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, исследование маркеров

коллагенообразования, повышение которых регистрируется при сохраненной ФВ ЛЖ.

### Заключение

Используемый в исследовании ROC-анализ показал, что цистатин С и СКФ (СКД-ЕРІсус), основанная на цистатине С, могут быть использованы как маркеры риска развития ХСН у пациентов неосложненной ГБ без ХБП. При увеличении концентрации цистатина С от 1016 нг/мл и выше RR развития ХСН составляет 2,99 (95% ДИ =1,09-8,68), при снижении СКФ (СКД-ЕРІсус) 74 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и ниже — 1,26 (95% ДИ =1,01-1,57). Наличие НТГ, ДД ЛЖ, ГЛЖ и увеличения ИОЛП у больных неосложненной ГБ без ХБП при увеличении концентрации цистатина С от 1016 нг/мл и выше и снижении СКФ (СКД-ЕРІсус) до 74 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и ниже дополнительно увеличивает риск развития ХСН.

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

### Литература/References

- Chronic heart failure. Clinical Guidelines 2020. Russ J Cardiol. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. Lancet. 2021;397(10285):1625-36. doi:10.1016/S0140-6736(21)00590-0. Erratum in: Lancet. 2021;397(10288):1884.
- Sweeney C, Pharithi RB, Kerr B, et al. NT-proBNP/BNP ratio for prognostication in European Caucasian patients enrolled in a heart failure prevention programme. ESC Heart Fail. 2021;8(6):5081-91. doi:10.1002/ehf2.13576.
- Duong SQ, Zheng L, Xia M, et al. Identification of patients at risk of new onset heart failure: Utilizing a large statewide health information exchange to train and validate a risk prediction model. PLoS One. 2021;16(12):e0260885. doi:10.1371/journal.pone.0260885.
- Bansal N, Zelnick LR, Ballantyne CM, et al.; CRIC Study Investigators. Upper Reference Limits for High-Sensitivity Cardiac Troponin T and N-Terminal Fragment of the Prohormone Brain Natriuretic Peptide in Patients With CKD. Am J Kidney Dis. 2021;S0272-6386(21)00760-5. doi:10.1053/j.ajkd.2021.06.017.
- Nowak C, Ärnlöv J. Kidney Disease Biomarkers Improve Heart Failure Risk Prediction in the General Population. Circ Heart Fail. 2020;13(8):e006904. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006904.
- Provenzano M, Andreucci M, De Nicola L, et al. The Role of Prognostic and Predictive Biomarkers for Assessing Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease Patients. Biomed Res Int. 2020;2020:2314128. doi:10.1155/2020/2314128.
- Schwandt A, Denkinger M, Fasching P, et al. Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to measured glomerular filtration rate among a large cohort with diabetes. J Diabetes Complications. 2017;31(9):1376-83. doi:10.1016/j.jdiacomp.2017.06.016.
- Fernandez-Prado R, Castillo-Rodriguez E, Velez-Arribas FJ, et al. Creatinine Clearance Is Not Equal to Glomerular Filtration Rate and Cockcroft-Gault Equation Is Not Equal to CKD-EPI Collaboration Equation. Am J Med. 2016;129(12):1259-63. doi:10.1016/j.amjmed.2016.08.019.
- Elsayed MS, El Badawy A, Ahmed A, et al. Serum cystatin C as an indicator for early detection of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr. 2019;13(1):374-81. doi:10.1016/j.dsx.2018.08.017.
- Porriani E, Ruggerenti P, Luis-Lima S, et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal. Nat Rev Nephrol. 2019;15(3):177-90. doi:10.1038/s41581-018-0080-9.
- Osaki T, Satoh M, Tanaka F, et al. The Value of a Cystatin C-based Estimated Glomerular Filtration Rate for Cardiovascular Assessment in a General Japanese Population: Results From the Iwate Tohoku Medical Megabank Project. J Epidemiol. 2020;30(6):260-7. doi:10.2188/jea.JE20180274.
- Rehm M, Rothenbacher D, Iacoviello L, et al.; BiomarCaRE Consortium. Chronic kidney disease and risk of atrial fibrillation and heart failure in general population-based cohorts: the BiomarCaRE project. ESC Heart Fail. 2022;9(1):57-65. doi:10.1002/ehf2.13699.
- Martens RJ, Kimenai DM, Kooman JP, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate and Albuminuria Are Associated with Biomarkers of Cardiac Injury in a Population-Based Cohort Study: The Maastricht Study. Clin Chem. 2017;63(4):887-97. doi:10.1373/clinchem.2016.266031.
- Han X, Zhang S, Chen Z, et al. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease. Clin Chim Acta. 2020;510:298-310. doi:10.1016/j.cca.2020.07.040.
- Zivlas C, Triposkiadis F, Psarras S, et al. Left atrial volume index in patients with heart failure and severely impaired left ventricular systolic function: the role of established echocardiographic parameters, circulating cystatin C and galectin-3. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2017;11(11):283-95. doi:10.1177/1753944717727498.
- Wang S, Li M, Wang X, et al. The Ratio of NT-proBNP to CysC1.53 Predicts Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease. Front Cardiovasc Med. 2021;8:731864. doi:10.3389/fcvm.2021.731864.
- Rothberg AE, McEwen LN, Herman WH. Severe obesity and the impact of medical weight loss on estimated glomerular filtration rate. PLoS One. 2020;15(2):e0228984. doi:10.1371/journal.pone.0228984.
- Zhang Y, Yang S, Cui X, et al. Hyperinsulinemia Can Cause Kidney Disease in the IGT Stage of OLETF Rats via the INS/IRS-1/PI3-K/Akt Signaling Pathway. J Diabetes Res. 2019;2019:4709715. doi:10.1155/2019/4709715.
- Katz DH, Tahir UA, Ngo D, et al. Multiomic Profiling in Black and White Populations Reveals Novel Candidate Pathways in Left Ventricular Hypertrophy and Incident Heart Failure Specific to Black Adults. Circ Genom Precis Med. 2021;14(3):e003191. doi:10.1161/CIRCGEN.120.003191.