

Прогностическое значение биомаркеров при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Т.А. НИКИФОРОВА, Д.Ю. ШЕКОЧИХИН, Ф.Ю. КОПЫЛОВ, А.А. СЫРКИН

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Представлен обзор основных биомаркеров, определяющих прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса. В том числе рассмотрен один из новых и, вероятно, наиболее практически значимый биомаркер — цистатин С.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, натрийуретический пептид, галектин-3, уродилатин, С-тип натрийуретического пептида (СNP), D-тип натрийуретического пептида, цистатин С, стимулирующий фактор роста (ST2).

Prognostic value of biomarkers in chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction

T.A. NIKIFOROVA, D.Yu. SHCHEKOSHIKHIN, F.Yu. KOPYLOV, A.L. SYRKIN

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The paper reviews major biomarkers for determining the prognosis in patients with chronic heart failure and preserved ejection fraction. It also considers cystatin C, one of the novel and probably the most practically important biomarkers.

Keywords: chronic heart failure with preserved ejection fraction; natriuretic peptide; galectin-3; urodilatin; C-type natriuretic peptide (CNP); D-type natriuretic peptide; cystatin C; growth-stimulating factor (ST2).

ЛЖ — левый желудочек
 НУП — натрийуретические пептиды
 СКФ — скорость клубочковой фильтрации
 СФЛЖ — сохраненная систолическая функция ЛЖ
 ФВ — фракция выброса
 ФК — функциональный класс
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность
 ХСНСФВ — ХСН при сохраненной ФВ ЛЖ

АНП — предсердный НУП
 ВNP — мозговой НУП
 KIM-1 — молекула повреждения почек I-го типа
 NGAL — нейтрофильный липокалин, ассоциированный с желатиназой
 NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника BNP
 sST2 — растворимая форма стимулирующего фактора роста
 ST2 — стимулирующий фактор роста

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — одна из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Несмотря на общее совершенствование методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ХСН по-прежнему сопряжена с высокой смертностью и необходимостью в повторных госпитализациях. Распространенность ХСН в США и Европе составляет 1–2% от общей популяции [1]. В России, по данным исследований ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН, распространенность ХСН I–IV функциональных классов (ФК) составляет 7% от всех пациентов, которые обращаются в медицинские учреждения. Более того, имеется тенденция к увеличению количества пациентов ХСН. По данным F. Vroouwets [2], в ближайшее десятилетие прогнозируется экспоненциальный рост заболеваемости ХСН, что связано в первую очередь со старением населения.

Кроме роста заболеваемости ХСН, в течение последних десятилетий также изменился профиль нарушения внутрисердечной гемодинамики у этих пациентов. Значительно увеличивается число больных с синдромом ХСН при сохраненной фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) — ХСНСФВ. Доля таких пациентов среди больных ХСН составляет от 24 до 50% [3]. По данным отечественного регистра ЭПОХА-О-ХСН, сохраненная ФВ выявлена у 56,8% [4].

Патогенез ХСНСФВ окончательно не раскрыт. Наиболее вероятно имеется сочетание ряда механизмов: собственно нарушение диастолы ЛЖ, изменение желудочково-артериального сопряжения и хронотропной недостаточности [5]. К настоящему

моменту не разработано ни одного эффективного метода лечения этого варианта ХСН. Если в случае ХСН с низкой ФВ современное лечение может значительно улучшить прогноз, то при ХСНСФВ ни один класс лекарственных препаратов не продемонстрировал эффективности в отношении снижения смертности [6].

Наконец, в арсенале кардиологов до настоящего времени не существует надежного способа ранжирования рисков неблагоприятного прогноза при ХСНСФВ. Практически все пациенты имеют сходные жалобы (одышка, отеки) и достаточно идентичные стандартные показатели эхокардиографии (гипертрофия ЛЖ, дилатация левого предсердия). В связи с этим все большее значение приобретает определение биомаркеров у этих пациентов с прогностической целью [7]. Среди большого количества биомаркеров, которые изменяются при развитии сердечной недостаточности, наиболее изучены натрийуретические пептиды (НУП), маркеры фиброза миокарда, а также биохимические маркеры поражения почек (нарушения функции и ишемического повреждения).

НУП. К ним относятся предсердный НУП (atrial, ANP), уродилатин (изоформа ANP), мозговой НУП (brain, BNP), С-тип НУП (CNP) и D-тип НУП [8]. Основной биологический смысл этих нейрогормонов сводится к увеличению экскреции натрия в дистальных отделах нефрона. ANP и BNP вырабатываются в ответ на растяжение миокарда при перегрузке давлением или объемом и продуцируются в миоцитах предсердий и желудочков со-

ответственно. Кроме натрийуреза ANP и BNP также непосредственно вызывают вазодилатацию, таким образом в нормальных условиях обеспечивая гемодинамическую «разгрузку» миокарда при неблагоприятных изменениях гемодинамики [9]. При развитии сердечной недостаточности протективный эффект НУП нивелируется, в том числе за счет активации симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и значительному увеличению реабсорбции натрия в проксимальных отделах нефрона. [10] Таким образом, несмотря на значительное повышение концентрации этих биомаркеров в крови, натрийуреза не происходит. При этом концентрация ANP и BNP в крови повышается пропорционально степени гемодинамической перегрузки камер сердца (как левых, так и правых).

Изучение НУП при ХСН показало, что использование собственно ANP в качестве маркера нецелесообразно из-за его короткого периода полувыведения [11]. BNP, выделяющийся кардиомиоцитами желудочков сердца при перегрузке, является более стабильным веществом, что привело к его широкому клиническому использованию. Еще более стабильными являются фрагменты предшественников НУП, выделяющихся в кровь в стехиометрических пропорциях с активными гормонами: N-концевой фрагмент предшественника BNP (NT-proBNP) и сравнительно недавно изученный средний участок предшественника ANP [12].

При ХСН в общем случае повышение концентрации НУП отражает степень гемодинамических нарушений и коррелирует с частотой неблагоприятных исходов [13]. В случае ХСНСФВ значение НУП еще большее, так как повышение их концентрации в крови является одним из критериев диагноза при сомнительных результатах эхокардиографии [14].

Показано, что при ХСНСФВ уровень BNP достоверно ниже, чем у пациентов со сниженной ФВ (но выше нормы). При этом повышение концентрации BNP сохраняет свое неблагоприятное прогностическое значение [15].

НУП могли бы оказаться идеальными маркерами прогноза и тяжести гемодинамических нарушений у пациентов с ХСНСФВ, однако их абсолютные значения часто не достигают очень высоких цифр. Кроме того, их концентрация значительно снижается при наличии ожирения — основного сопутствующего заболевания при ХСНСФВ [16].

Маркеры повреждения миокарда. Белки кардиомиоцитов тропонины традиционно рассматривались как маркеры некроза при острых коронарных синдромах. Однако появление новых лабораторных технологий позволило выявлять минимальное содержание тропонинов в крови даже у здоровых лиц. Повышение концентрации тропонинов, определяемых высокочувствительным тестом у пациентов с ХСН, указывает на неблагоприятный прогноз, однако прогностическая способность этого показателя, по разным данным, варьирует от 6 до 82% [17]. У пациентов с ХСНСФВ уровни тропонинов в крови чаще соответствуют норме или близки к ней, что затрудняет их использование как маркеров прогноза [18].

Маркеры фиброза и воспаления. В патогенезе ХСНСФВ большое значение имеет фиброз миокарда, существенно влияющий на жесткость ЛЖ [19]. Среди маркеров фиброгенеза в миокарде наиболее изучен галектин-3. Это многофункциональный белок из семейства растворимых лектинов, связывающих β-галактозидазу, который играет регуляторную роль в воспалении, иммунном ответе и канцерогенезе. При ХСН он участвует в процессе ремоделирования миокарда, усиливая фиброз и стимулируя иммунный ответ. Выделение галектина-3 в кардиомиоци-

тах ассоциируется с тяжелым фиброзом [20]. Повышение уровня галектина-3 ассоциировано с прогрессированием ХСН и нарушением функции почек. Более того, у пациентов с ХСНСФВ уровни галектина-3 коррелировали с качеством жизни и функциональной способностью [21].

В последние годы опубликовано значительное количество международных клинических исследований, посвященных оценке прогностической ценности галектина-3. В частности, в исследовании COACH (The Coordinating study evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure) показана высокая прогностическая ценность галектина-3 у больных с ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ (СФЛЖ) по сравнению с пациентами со сниженной СФЛЖ, что подтверждает возможность применения галектина-3 в качестве прогностического биомаркера при ХСН [22].

С 2013 г. галектин-3 включен в действующее клиническое соглашение по профилактике и лечению СН Американской ассоциации сердца как дополнительный маркер стратификации высокого риска возникновения неблагоприятных клинических исходов (смерть и повторная госпитализация) [23].

Еще одним перспективным биомаркером при ХСНСФВ является стимулирующий фактор роста (ST2). Этот белок является членом семейства рецепторов интерлейкина-1, который существует в трансмембранной форме на кардиомиоцитах и в растворимой форме (sST2) в сыворотке крови [24]. Увеличение концентрации sST2 стойко ассоциировано с тяжестью ХСН, повышением риска летального исхода или трансплантации сердца, а также риском внезапной смерти у пациентов с ХСН, независимо от ФВ. Однако степень повышения его концентрации в крови сильно варьирует, что затрудняет его применение [25].

Альтернативным подходом к оценке тяжести ХСН и прогноза является определение степени поражения почек как терминального органа-мишени при нарушении кровообращения. Совокупность сложных механизмов снижения функции почек при ХСН определяется термином «кардиоренальный синдром» [26]. В случае ХСНСФВ часто имеется сопутствующее поражение почек в результате многолетнего течения гипертонической болезни, сахарного диабета или висцерального ожирения — основных сочетанных заболеваний при данном варианте ХСН. В связи с этим у этой категории пациентов «почечные» маркеры могут оказаться интегральным показателем прогноза.

Среди «почечных» биомаркеров наиболее изучены показатели ишемического поражения канальцев (содержание нейтрофильного липокалина, ассоциированного с желатиназой, — NGAL и молекулы повреждения почек 1-го типа — KIM-1 в моче), а также концентрация цистатина С в крови.

NGAL — небольшой гликопротеин, высвобождающийся в клетках тонкой восходящей части канальцев петли Генле и собирательных трубочек во время и после повреждения почек [27]. Измерение концентрации NGAL в моче или сыворотке может выявлять повреждение почек задолго до повышения концентрации креатинина в плазме и прогнозировать неблагоприятные исходы у пациентов с ХСН. Так, показано, что повышение концентрации NGAL у таких больных связано с увеличением летальности даже при сохранении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в пределах нормы [28]. NGAL может являться потенциальным маркером для диагностики и определения прогноза у пациентов с кардиоренальным синдромом.

KIM-1 — трансмембранный протеин с доменами иммуноглобулина и муцина. Впервые описан в 1998 г. [29]. KIM-1 не определяется в ткани здоровой почки, но его концентрация значительно возрастает после ишемического или токсического повреждения почек.

KIM-1 обладает свойствами маркера повреждения почечной ткани, так как его экспрессия отсутствует в здоровой почке и резко повышается в апикальной мембране проксимального клубочка

Сведения об авторах:

Никифорова Татьяна Александровна — аспирант каф. профилактической и неотложной кардиологии профессионального образования

Копылов Филипп Юрьевич — д.м.н., проф. каф. профилактической и неотложной кардиологии профессионального образования

Сыркин Абрам Львович — д.м.н., проф., зав. каф. профилактической и неотложной кардиологии профессионального образования

Контактная информация:

Шекочихин Дмитрий Юрьевич — к.м.н., ассистент каф. профилактической и неотложной кардиологии профессионального образования; e-mail: agishm@list.ru

кового эпителия при повреждении, персистируя до полного восстановления функции канальцев.

Кроме того, в исследовании С. Jungbauer и соавт. [30] показано, что КИМ-1 значительно повышен у пациентов с ХСН по сравнению со здоровыми лицами. Концентрация КИМ-1 значительно возрастала при снижении функции ЛЖ. КИМ-1 также служил предиктором смерти от всех причин и повторной госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Таким образом С. Jungbauer и соавт. [30] предположили, что КИМ-1 может являться потенциальным маркером кардиоренального синдрома с дополнительной прогностической ценностью.

КИМ-1 включен FDA и EMEA в ограниченный список маркеров почечного повреждения, используемых в протоколах создания новых лекарств.

Цистатин С представляет собой полипептид, состоящий из одной 120-аминокислотной цепи молекулярной массой 13,4 кД [31]. Он продуцируется всеми ядерными клетками организма и экскретируется только почками [32]. Благодаря высокому рН цистатин С свободно фильтруется клубочками, после чего реабсорбируется в почечных канальцах, при этом не секретируется ими (в отличие от креатинина). Таким образом, концентрация цистатина С в крови полностью зависит от СКФ. Нормальные уровни цистатина С в сыворотке крови составляют 0,52–0,90 мг/л для женщин и 0,56–0,98 мг/л для мужчин [33].

Изучению прогностической значимости цистатина С для больных с ХСН посвящено немного публикаций. Так, М. Sarnak и соавт. [34] на основании данных 4384 пациентов показали связь увеличения концентрации цистатина С в крови и возрастания риска возникновения ХСН у больных, не имевших на момент начала исследования сердечно-сосудистой патологии.

Позднее W. Tang и соавт. [35] оценили взаимосвязь сократительной функции сердца и концентрации цистатина С в плазме у пациентов с ХСН. Анализ полученных данных показал, что концентрация цистатина С повышена у 41% больных с сохраненной функцией почек и напрямую коррелировала с уровнем NT-proBNP. Авторами сделан вывод, что цистатин С ассоциирован с более выраженной диастолической дисфункцией ЛЖ и систолической дисфункцией правого желудочка, и является независи-

мым предиктором отдаленного прогноза ХСН при стандартизации по миокардиальным факторам [35].

Ряд авторов считают, что дисфункция почек, выявленная при помощи цистатина С, позволяет прогнозировать возникновение диастолической дисфункции точнее, чем систолической. Такое заключение построено на основании выраженной корреляции концентрации цистатина С с риском возникновения ХСН и более точного прогноза диастолической дисфункции при более высоких концентрациях цистатина С [36].

Прогностическая значимость цистатина С у пациентов с ХСНСФВ оценена F. Sarrasco-Sánchez и соавт. [37]. В качестве основного критерия оценки рассматривались смерть от всех причин и/или повторная госпитализация в течение 1 года. По истечении этого срока 32,2% больных умерли, 57,8% нуждались в очередной госпитализации и/или умерли. Продемонстрировано значительное увеличение числа неблагоприятных исходов с возрастанием концентрации цистатина С. Максимальный риск смерти имелся у пациентов, распределенных в самый верхний квартиль по уровню маркера. Таким образом, сделан вывод, что повышенная концентрация цистатина С в сыворотке крови у пациентов с ХСНСФВ может являться стойким и независимым предиктором неблагоприятного исхода.

Заключение

ХСНСФВ постепенно становится одной из основных проблем практической кардиологии. К настоящему времени практически не разработаны критерии оценки тяжести и прогноза у таких пациентов, так как стандартные клинические и эхокардиографические показатели преимущественно разработаны для пациентов со снижением систолической функции ЛЖ. Вероятно, большое значение в стратификации риска у этих пациентов будет иметь биомаркеры повреждения сердца и поражения почек в рамках кардиоренального континуума. Среди последних большой интерес представляет цистатин С, определение концентрации которого в крови позволяет точно определять функцию почек.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA*. 2003;290(19):2581-2587. doi:10.1001/jama.290.19.2581
- Brouwers FP, de Boer RA et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1424-1431. doi:10.1093/eurheartj/eh066
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *New Engl J Med*. 2006;355(3):251-259. doi:10.1056/nejmoa052256
- Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006;7(4):164-171.
- Щербинина Е.В., Бажин Ю.В., Вайсберг А.Р. и др. Динамика этиологических причин формирования ХСН в репрезентативной выборке Нижегородской области за 9 лет наблюдения (1998–2007). *Сердечная недостаточность: Всероссийская конференция ОССН. М.*; 2007.
- Дикур О.Н., Полтавская М.Г., Гиверц И.Ю. и др. Желудочково-артериальное сопряжение при хронической сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014;4:59-68.
- Fonarow GC. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. *Am Heart J*. 2008;155(2):200-207. doi:10.1016/j.ahj.2006.10.043
- Gaggin HK, Januzzi JL Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832 (12):2442-2450. doi:10.1016/j.bbdis.2012.12.014
- Cea LB. Natriuretic peptide family: new aspects. *Cur Med Chem-Cardiovasc Hematol Agents*. 2005;3(2):87-98. doi:10.2174/1568016053544309
- Щекочихин Д.Ю., Копылов Ф.Ю., Козловская Н.Л., Сыркин А.Л. Кардиоренальный синдром при декомпенсированной сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность*. 2012;4:248-252.
- Iqbal N, Alim KS, Aramin H et al. Novel biomarkers for heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11(9):1155-1169. doi:10.1586/14779072.2013.832476
- Maisel A, Mueller C, Nowak R et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from

- the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(19):2062-2076.
doi:10.1016/j.jacc.2010.02.025
13. Anker DS, Auricchio A, Bohm M et al. ESC Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-1847.
doi:10.1093/eurheartj/ehs104
 14. Chen HH, Redfield MM, Nordstrom LJ, Cataliotti A, Burnett JC Jr. Angiotensin II AT1 receptor antagonism prevents detrimental renal actions of acute diuretic therapy in human heart failure. *Am J Physiol — Renal Physiol.* 2003;284(5):F1115-F1119.
doi:10.1152/ajprenal.00337.2002
 15. van Veldhuisen DJ, Linssen GCM, Jaarsma T, et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(14):1498-1506.
doi:10.1016/j.jacc.2012.12.044
 16. Bongartz LG, Braam B, Verhaar MC et al. The nitric oxide donor molsidomine rescues cardiac function in rats with chronic kidney disease and cardiac dysfunction. *AJP: Heart Circul Physiol.* 2010;299(6):H2037-H2045.
doi:10.1152/ajpheart.00400.2010
 17. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiu M et al. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1071-1078.
doi:10.1016/j.jacc.2010.06.016
 18. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies and outcomes. *Circulation.* 2012;126(1):65-75.
doi:10.1161/circulationaha.111.080770
 19. Соломахина Н.И. *Систолическая и диастолическая хроническая сердечная недостаточность: особенности клиники и поражения миокарда, прогноз*. Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2011. Ссылка активна на 30.06.2016. Доступно по: <http://medical-diss.com/docreader/349870/d/?#?page=1>
 20. Sharma UC. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation.* 2004;110(19):3121-3128.
doi:10.1161/01.cir.0000147181.65298.4d
 21. Edelmann F, Holzendorf V, Wachter R et al. Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF trial. *Eur J Heart Fail.* 2014;17(2):214-223.
doi:10.1002/ejhf.203
 22. Jaarsma T, van Veldhuisen DJ. When, how and where should we «coach» patients with heart failure: the COACH results in perspective. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(4):331-333.
doi:10.1016/j.ejheart.2008.02.017
 23. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):240-327.
doi:10.1161/cir.0b013e31829e8776
 24. Shimpo M et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109:2186-2190.
doi:10.1161/01.cir.0000127958.21003.5a
 25. Manzano-Fernandez S, Mueller T, Pascual-Figal D et al. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2011;107(2):259-267.
doi:10.1016/j.amjcard.2010.09.011
 26. Schmidt-Ott KM et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Cur Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15(4):442-449.
doi:10.1097/01.mnh.0000232886.81142.58
 27. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(10):1987-1996.
doi:10.1016/j.jacc.2005.11.084
 28. Damman K, Masson S, Hillege HL et al. Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2011;32(21):2705-2712.
doi:10.1093/eurheartj/ehr190
 29. Ichimura T. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem.* 1998;273(7):4135-4142.
doi:10.1074/jbc.273.7.4135
 30. Jungbauer CG, Birner C, Jung B et al. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl-b-D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(10):1104-1110.
doi:10.1093/eurjhf/hfr102
 31. *Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике*. В 2 т. 3-е издание, переработанное и дополненное. Под ред. Карпищенко А.И. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
 32. Виллевалдьде С.В., Гудгалис Н.И., Исикова Х.В. и др. Роль цистатина С в оценке взаимосвязи функционального состояния почек и воспаления у больных артериальной гипертензией и диабетом 2-го типа. *Клиническая фармакология и терапия.* 2009;1:21-25.
 33. Croda-Todd MT, Soto-Montano XJ, Hernández-Cancino PA, Juárez-Aguilar E. Adult cystatin C reference intervals determined by nephelometric immunoassay. *Clin Biochem.* 2007;40(13-14):1084-1077.
doi:10.1016/j.clinbiochem.2007.05.011
 34. Sarnak MJ. Cystatin C Concentration as a Risk Factor for Heart Failure in Older Adults. *Ann Int Med.* 2005;142(7):497-505.
doi:10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00008
 35. Tang WHW, van Lente F, Shrestha K et al. Impact of Myocardial Function on Cystatin C Measurements in Chronic Systolic Heart Failure. *J Card Fail.* 2008;14(5):394-399.
doi:10.1016/j.cardfail.2008.01.006
 36. Stewart GA, Gansevoort RT, Mark PB et al. Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy. *Kidney Int.* 2005;67(1):217-226.
doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00072.x
 37. Carrasco-Sánchez FJ, Galisteo-Almeda L, Páez-Rubio I, Martínez-Marcos FJ, Camacho-Vázquez C, Ruiz-Frutos C, Pujol-De La Llave E. Prognostic value of cystatin C on admission in heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail.* 2011;17(1):31-38.
doi:10.1016/j.cardfail.2010.07.248

Поступила 27.04.2015