

Факторы риска развития диастолической дисфункции миокарда левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек

Т.Е. РУДЕНКО¹, Е.С. КАМЫШОВА¹, М.П. ВАСИЛЬЕВА¹, И.Н. БОБКОВА¹, Н.И. СОЛОМАХИНА¹, М.Ю. ШВЕЦОВ^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета, клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить частоту и факторы риска развития диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) сердца у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП).

Материалы и методы. В исследование включены 225 пациентов с I–V стадиями ХБП недиабетической этиологии (медиана возраста 47,0 лет, 50,2% женщин). В зависимости от степени снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) всех больных разделили на 3 группы. Группу 1 ($n=70$) составили пациенты с СКФ 89–45 мл/мин/1,73 м², группу 2 ($n=120$) – больные с СКФ 44–15 мл/мин/1,73 м², группу 3 ($n=35$) – пациенты с СКФ <15 мл/мин/1,73 м². В контрольную группу включены лица без ХБП. Всем больным проведено общеклиническое обследование и трансторакальное эхокардиографическое исследование; у 86 пациентов определили уровень цистатина С в сыворотке крови.

Результаты. Гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) сердца выявлена у 87 (38,7%) из 225 больных ХБП. Гипертрофический тип (I тип) ДД миокарда ЛЖ диагностирован у 90 (41,4%) из 225 пациентов с ХБП. Частота ДД миокарда ЛЖ I типа нарастала при снижении СКФ, составив 30, 40 и 60% в группах 1, 2 и 3 соответственно. Систолическая функция миокарда ЛЖ сердца оказалась сохранной. Пациенты с ДД были старше, у них был выше индекс массы тела (ИМТ), более выраженное снижение СКФ, более высокий уровень фибриногена. У них чаще выявляли ГЛЖ. Уровень цистатина С по мере ухудшения функции почек повышался, однако при сравнении средних уровней цистатина С у пациентов с наличием/отсутствием ДД в группах, выделенных в зависимости от стадии ХБП, статистически значимых различий не обнаружено. По данным многофакторного анализа, независимым предиктором ДД оказался возраст (отношение шансов 1,106; 95% доверительный интервал 1,057–1,157; $p=0,00001$).

Заключение. ДД миокарда ЛЖ выявляется в среднем у 40% пациентов с ХБП, частота ее развития увеличивается по мере прогрессирования дисфункции почек. На развитие ДД оказывают влияние традиционные факторы сердечно-сосудистого риска (возраст, ИМТ), а также снижение СКФ и тесно с этим связанное структурное ремоделирование миокарда ЛЖ.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка, хроническая болезнь почек.

Risk factors for diastolic left ventricular myocardial dysfunction in patients with chronic kidney disease

T.E. RUDENKO¹, E.S. KAMYSHOVA¹, M.P. VASILYEVA¹, I.N. BOBKOVA¹, N.I. SOLOMAKHINA¹, M.Yu. SHVETSOV^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine, Moscow, Russia

Purpose of the study. To examine the frequency and risk factors for the development of diastolic dysfunction (DD) of the left ventricle (LV) of the heart in patients with chronic kidney disease (CKD).

Materials and methods. The study included 225 patients with stage I-CKD of non-diabetic etiology (median age 47.0 years, 50.2% of women). Depending on the degree of decrease in the glomerular filtration rate (GFR), all patients were divided into 3 groups. Group 1 ($n=70$) consisted of patients with GFR 89–45 ml / min / 1.73 m², group 2 ($n=120$) – patients with GFR 44–15 ml / min / 1.73 m², group 3 ($n=35$) – patients with GFR <15 mL / min / 1.73 m². The control group includes persons without CKD. All patients underwent general clinical examination and transthoracic echocardiography; in 86 patients the level of cystatin C in the blood serum was determined.

Results. Hypertrophy of the left ventricle (LVH) of the heart was detected in 87 (38.7%) of 225 patients with CKD. Hypertrophic type (type I) of myocardial DD is diagnosed in 90 (41.4%) of 225 patients with CKD. The incidence of myocardial left ventricular dysfunction of the 1st type increased with a decrease in GFR, amounting to 30, 40 and 60% in groups 1, 2 and 3, respectively. The systolic function of the left ventricular myocardium was preserved. Patients with DD were older, they had a higher body mass index (BMI), a more pronounced decrease in GFR, a higher level of fibrinogen. They were more likely to have LVH. The level of cystatin C as the kidney function worsened, but when comparing the mean levels of cystatin C in patients with the presence / absence of DD in the groups isolated depending on the stage of CKD, no statistically significant differences were found. According to the multivariate analysis, the independent predictor of DD was the age (odds ratio 1.106, 95% confidence interval 1.051–1.157, $p=0.00001$).

The conclusion. DD of the myocardium of the LV is detected on average in 40% of patients with CKD, the frequency of its development increases with the progression of renal dysfunction. The development of DD is influenced by traditional factors of cardiovascular risk (age, BMI), as well as the decline in GFR and closely related structural remodeling of LV myocardium.

Keywords: diastolic left ventricular myocardium dysfunction, chronic kidney disease.

АГ – артериальная гипертензия
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДД – диастолическая дисфункция
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ
ИМТ – индекс массы тела
ЛЖ – левый желудочек

ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ – эхокардиография

По данным многочисленных клинических и эпидемиологических исследований, пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) находятся в группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1–3]. Сердечная недостаточность (СН) отмечается более чем у 50% больных с почечной дисфункцией [4], что значительно выше, чем в общей популяции [5]. Наличие хронической СН (ХСН) в начале заместительной почечной терапии увеличивает риск смерти на 93% независимо от возраста, наличия ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета [6]. Нарушение диастолической функции даже при сохранной систолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) является независимым фактором сердечно-сосудистой смертности [7].

В связи с этим становится актуальным поиск биологических маркеров для ранней диагностики поражения сердца, в том числе диастолической дисфункции (ДД), даже при незначительном нарушении почечной функции. В последнее время изучается возможность использования в качестве маркера сердечной ДД цистатина С. Цистатин С принадлежит к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, в постоянной концентрации экспрессируется всеми клетками организма, содержащими ядро, и участвует в процессах внеклеточного и внутриклеточного протеолиза, предупреждая его избыточную активацию под воздействием протеаз. Его уровень не зависит от пола, возраста и мышечной массы и рассматривается как более точный маркер нарушения функции почек, чем уровень креатинина [8, 9]. Кроме того, в отдельных исследованиях показано, что в общей популяции сывороточный уровень цистатина С повышается при развитии как систолической, так и диастолической СН [10], а у пациентов с ИБС при сохранной фракции выброса он ассоциируется с ДД ЛЖ [11]. Однако в современной литературе крайне мало данных о возможности использования цистатина С как биомаркера повреждения миокарда у пациентов с ХБП.

Целью нашего исследования являлась оценка частоты и факторов риска развития ДД ЛЖ сердца и диагностического значения цистатина С как биомаркера повреждения миокарда у пациентов с ХБП.

Материалы и методы

В исследование включены 225 пациентов (медиана возраста 47,0 лет, 50,2% женщин) с ХБП I–V стадии, наблюдавшихся в течение 3 лет в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева (Уни-

верситетская клиническая больница №3, Сеченовский университет). У большинства больных (60%) причиной ХБП был хронический гломерулонефрит. В остальных случаях ХБП развивалась вследствие хронического тубулоинтерстициального нефрита (18%), артериальной гипертензии (АГ; 9%), хронического пиелонефрита (7%), поликистозной болезни (6%).

Частота АГ у обследованных пациентов составила 96%, проводилась ее коррекция одним и более антигипертензивными препаратами.

Критериями исключения из исследования являлись поражение почек в рамках системных заболеваний соединительной ткани, сахарный диабет, злокачественная АГ, острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий как постоянной, так и пароксизмальной формы, ХСН, интерстициальные болезни легких, хроническая обструктивная болезнь легких, дыхательная недостаточность, онкологические заболевания.

Учитывая тот факт, что риск сердечно-сосудистых осложнений резко возрастает, начиная с ХБП IIIb стадии (СКФ <45 мл/мин/1,73 м²) [1, 12, 13], мы объединили пациентов с СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м² в группу 1, а пациентов с СКФ 15–44 мл/мин/1,73 м² – в группу 2. В группу 3 вошли больные с СКФ <15 мл/мин/1,73 м², из которых 20 пациентов получали лечение программным гемодиализом. В контрольную группу включены лица без ХБП. Характеристика групп на момент включения в исследование представлена в **табл. 1**.

Всем пациентам проводили стандартное общеклиническое обследование. СКФ рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ [12]. У 86 пациентов определили уровень цистатина С в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа (набор Human Cystatin С ELISA, BioVendor).

Всем пациентам проведена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) в М- и R-режимах на аппарате ACUSON Sequoia 512 (Siemens) по стандартной методике. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле, рекомендуемой Американским обществом эхокардиографии (модифицированной R.V. Devereux и соавт.):

$$\text{ММЛЖ (г)} = 0,8 \times [1,04 \times (\text{ТМЖП} + \text{ТЗС} + \text{КДР})^3 - (\text{КДР})^3] + 0,6.$$

Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) определяли по формуле: ИММЛЖ (г/м²) = ММЛЖ/площадь поверхности тела. Гипертрофию миокарда ЛЖ (ГЛЖ) сердца диагностировали при ИММЛЖ > 95 г/м² у женщин и >115 г/м² у мужчин. Систолическую функцию ЛЖ сердца оценивали по фракции выброса ЛЖ. Диастолическую функцию миокарда ЛЖ оценивали в импульсно-волновом доплеровском режиме у больных с синусовым ритмом по типу трансмитрального диастолического кровотока: гипертрофический (Е/А < 1,0), псевдонормальный (Е/А=1,0–2,0) и рестриктивный (Е/А > 2,0). Оценивали индексы размера и объема левого предсердия.

Поскольку распределение большинства протяженных переменных не соответствовало нормальному, то при статистической обработке данных для всех показателей рассчитывали медиану, 25-й и 75-й квартили (Ме [25%, 75%]). Достоверность различий средних значений

Сведения об авторах:

Камышова Елена Сергеевна – к.м.н., ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета

Васильева Мария Павловна – к.м.н., врач-нефролог отделения «Искусственная почка» клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3

Бобкова Ирина Николаевна – д.м.н., проф., каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета

Соломахина Нина Иосифовна – д.м.н., проф., каф. госпитальной терапии №1 лечебного факультета

Швецов Михаил Юрьевич – к.м.н., доцент, каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); доцент каф. внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Контактная информация:

Руденко Татьяна Евгеньевна – к.м.н., ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета; тел.: 8(499)246-61-76, 8(903)545-24-19; e-mail: atatianaer@yandex.ru

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов с ХБП

Показатель	Группа 1 (СКФ 89–45 мл/мин/1,73 м ² ; n=70)	Группа 2 (СКФ 44–15 мл/мин/1,73 м ² ; n=120)	Группа 3 (СКФ <15 мл/мин/1,73 м ² ; n=35)	Группа 4 (лица без ХБП; n=20)	p*
Возраст, лет	44 (27,9; 54,2)	47,5 (34,0; 56,0)	48,0 (35,0; 63,0)	38,5 (29,2; 46,7)	0,068
Женщины/мужчины, n (%)	28/42 (40/60)	67/53 (55,8/44,2)	18/17 (51,4/48,6)	13/7 (65/35)	>0,05
ИМТ, кг/м ²	25,4 (22,1; 29,0)	26,7 (24,0; 30,6)	26,5 (22,5; 28,3)	22,7 (20,6; 25,0)	0,003
САД, мм рт. ст.	120 (130–150)	120 (140–152)	125 (140–150)	110 (112,5–120)	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	80 (70–91,25)	80 (90–96,5)	80 (90–100)	70 (70–80)	<0,001
Лабораторные данные					
Гемоглобин, г/л	139,5 (129,7; 153,0)	124,0 (108,0; 136,0)	106,0 (92,0; 115,0)	126,5 (122,2; 138,7)	<0,001
Протеинурия, г/сут	0,3 (0; 1,94)	0,7 (0,25; 1,6)	0,8 (0,45; 1,7)	0 (0; 0)	<0,001
Альбумин крови, г/л	44,3 (40,0; 47,0)	42,0 (39,0; 45,0)	39,5 (37,2; 41,4)	42,3 (41,0; 43,4)	0,001
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	398,2 (332,3; 469,9)	481,0 (432,6; 529,4)	445,2 (417,8; 496,7)	321,0 (232,7; 337,7)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (4,9; 5,8)	5,1 (4,6; 5,7)	4,8 (4,3; 5,7)	4,8 (4,6; 5,1)	0,004
Холестерин, ммоль/л	5,5 (4,8; 6,7)	6,2 (5,2; 7,17)	5,4 (4,1; 5,8)	5,9 (5,2; 6,5)	0,009
Триглицериды, ммоль/л	1,9 (1,3; 2,3)	2,2 (1,7; 3,1)	1,7 (1,2; 2,9)	2,2 (1,9; 2,3)	0,025
Кальций, ммоль/л	2,4 (2,3; 2,5)	2,36 (2,22; 2,49)	2,2 (1,94; 2,3)	2,25 (2,20; 2,32)	<0,001
Фосфор ммоль/л	1,26 (1,07; 1,46)	1,45 (1,22; 1,65)	2,39 (1,84; 2,57)	1,13 (0,97; 1,23)	<0,001
Фибриноген, г/л	3,5 (2,9; 4,16)	4,09 (3,43; 4,57)	4,16 (3,34; 4,64)	3,72 (3,12; 3,94)	0,012
Результаты ЭхоКГ					
ТЗСЛЖ, см	1,00 (0,97–1,15)	1,10 (1,00–1,20)	1,18 (1,05–1,28)	0,93 (0,86–1,0)	<0,001
ТМЖП, см	1,0 (0,9–1,1)	1,09 (0,95–1,2)	1,18 (1,00–1,27)	0,95 (0,87–1,01)	<0,001
КДР, см	4,6 (4,30–5,0)	4,80 (4,50–5,20)	5,0 (4,65–5,50)	4,51 (4,27–4,80)	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	91,8 (72,9; 104,97)	102,56 (84,17; 124,47)	121,81 (99,16; 154,77)	84,74 (65,22; 89,92)	<0,001
Е, см/с	0,70 (0,60–0,79)	0,70 (0,60–0,82)	0,62 (0,49–0,74)	0,71 (0,67–0,78)	0,020
А, см/с	0,62 (0,54–0,70)	0,66 (0,56–0,76)	0,66 (0,58–0,74)	0,48 (0,42–0,52)	<0,001
Е/А	1,15 (0,89; 1,44)	1,04 (0,80; 1,31)	0,93 (0,74; 1,19)	1,53 (1,37; 1,70)	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ; Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения (максимальная скорость в пике Е), А – максимальная скорость диастолического наполнения в систолу предсердий. *p – критерий Краскела–Уоллеса (для нескольких независимых выборок).

оценивали с помощью методов непараметрической статистики: критерия Манна–Уитни (pU) для двух независимых выборок и критерия Крускала–Уоллеса для нескольких независимых выборок. Для проверки статистической значимости различий частотных показателей использовали критерий χ^2 по Пирсону. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$; $0,05 \geq p < 0,1$ рассматривали как тенденцию к различию.

Для оценки независимого влияния оцениваемых показателей (каждого по отдельности или в сочетании) на развитие ДД использовали моно- или многофакторный анализ; отношение шансов (95% доверительные интервалы) оценивали с помощью метода биномиальной логистической регрессии по показателю Exp (β).

Результаты

По данным ЭхоКГ ГЛЖ выявлена у 87 (38,7%) из 225 больных ХБП, ее частота нарастала по мере снижения функции почек и составила в группах 1, 2 и 3 соответственно 22,7, 42,1 и 80%.

У всех обследуемых фракция выброса ЛЖ была сохранной. Гипертрофический тип (I тип) ДД миокарда ЛЖ диагностирован у 90 (41,4%) из 225 пациентов с ХБП; ДД II и III типа в нашем исследовании не выявлена. Частота ДД миокарда ЛЖ I типа нарастала при прогрессировании почечной дисфункции (рис. 1). Так, у пациентов группы 3 она наблюдалась почти в 2 раза чаще по сравнению с больными I-й группы (см. рис. 1).

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных ХБП с сохранной и нарушенной диастолической функцией миокарда ЛЖ

Показатель	Диастолическая функция сохранена (n=35)	Диастолическая функция нарушена (n=90)	p*
Пол, м/ж, %	46,7/53,3	54,4/45,6	0,253
Возраст, годы	37,0 (28,0 – 48,0)	56,0 (49,8–63,0)	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	25,10 (22,03–29,00)	27,43 (25,01–31,03)	< 0,001
САД, мм рт. ст.	135,0 (120,0–150,0)	135 (120,0–150,0)	0,970
ДАД, мм рт. ст.	85,0 (80,0–100,0)	85,0 (80,0–90,0)	0,882
Протеинурия, г/сут	0,5 (0,1–1,95)	0,5 (0,14–1,00)	0,304
Гемоглобин, г/л	128,0 (109,0–140,0)	122,0 (112,0–137,0)	0,275
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,7–5,6)	5,1 (4,5–5,8)	0,922
Альбумин, г/л	43,0 (39,0–46,0)	41,0 (37,9–44,95)	0,066
Холестерин, ммоль/л	5,61 (4,88–7,17)	5,84 (4,82–6,82)	0,860
Триглицериды, ммоль/л	1,95 (1,40–2,78)	2,07 (1,65–3,09)	0,299
Кальций, ммоль/л	2,35 (2,23–2,45)	2,37 (2,18–2,50)	0,679
Фосфор, ммоль/л	1,45 (1,23–1,74)	1,47 (1,2–1,77)	0,768
Мочевая кислота, мкмоль/л	458,00 (383,16–509,5)	445,61 (416,38–505,58)	0,796
Креатинин, мг/дл	2,2 (1,5–3,5)	2,38 (1,7–3,8)	0,132
СКФ _{СКД-ЕР1} , мл/мин/1,73 м ²	36,0 (19,0–60,0)	27,0 (15,0–42,2)	0,003
Цистатин С, нг/мл	2563,7±1472,3	3013,1±1090,8	0,441
Фибриноген, г/л	3,55 (2,99–4,21)	4,21 (3,60–4,73)	< 0,001
Аорта (диаметр), см	3,3(3,0–3,5)	3,5 (3,3–3,7)	< 0,001
КДР, см	4,7 (4,3–5,0)	4,9 (4,6–5,2)	< 0,001
ТМЖП, см	1,0 (0,9–1,1)	1,2 (1,0–1,3)	< 0,001
ММЛЖ, г	167,78 (135,70–203,85)	220,48 (191,99–266,89)	< 0,001
ИММЛЖ, г/м ²	91,95 (78,54–105,69)	119,30 (98,59–137,13)	< 0,001
ГЛЖ, %	26,2	64,2	< 0,001
Е, см/с	0,74 (0,68–0,84)	0,57 (0,50–0,65)	< 0,001
А, см/с	0,60 (0,51–0,66)	0,73 (0,63–0,82)	< 0,001
Е/А	1,3 (1,1–1,5)	0,79 (0,72–0,84)	< 0,001

Примечание. *p – критерий Манна–Уитни (для двух независимых выборок).

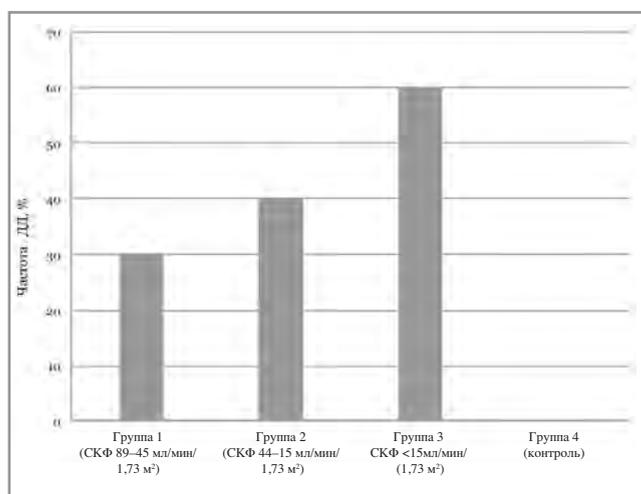


Рис. 1. Распространенность ДД при ХБП в зависимости от уровня СКФ.

При сравнении больных с наличием ДД I типа и пациентов с нормальной диастолической функцией ЛЖ оказалось, что ДД ассоциирована с более старшим возрастом, повышенным индексом массы тела (ИМТ), более выраженным нарушением функции почек, повышенным уровнем фибриногена. Кроме того, у больных с ДД чаще выявлялась ГЛЖ (табл. 2).

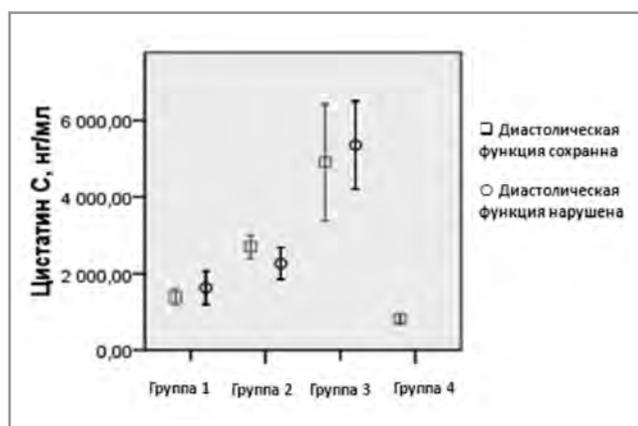


Рис. 2. Средние значения концентрации цистатина С у больных ХБП в зависимости от состояния диастолической функции миокарда ЛЖ и СКФ.

Для идентификации независимых факторов, ассоциированных с нарушением диастолической функции у пациентов с ХБП, использовали моно- и многофакторный регрессионный анализ. По результатам монофакторного анализа (табл. 3) для включения в биномиальную логистическую регрессионную модель, построение которой осуществляли методом пошагового включения переменных, отобраны следующие показатели: возраст, ИМТ, СКФ_{СКД-ЕР1}, протеинурия,

Таблица 3. Факторы, коррелирующие с наличием ДД у пациентов с ХБП

Показатель	Монофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
Возраст, годы	1,120	1,086 – 1,154	0,000
ИМТ, кг/м ²	1,085	1,026 – 1,148	0,004
СКФ _{СКД-ЕРГ} , мл/мин/1,73 м ²	0,980	0,968 – 0,993	0,002
Креатинин, мг/дл	1,143	1,029 – 1,268	0,012
Цистатин С, нг/мл	1,000	1,000 – 1,000	0,263
Гемоглобин, г/л	0,998	0,989 – 1,007	0,653
Протеинурия, г/сут	0,754	0,603 – 0,943	0,014
Альбумин в сыворотке крови, г/л	0,979	0,935 – 1,025	0,360
Мочевая кислота в сыворотке крови, мкмоль/л	1,001	0,998 – 1,004	0,412
Триглицериды, ммоль/л	1,135	0,915 – 1,407	0,249
Общий холестерин, ммоль/л	0,956	0,806 – 1,135	0,611
Кальций общий, ммоль/л	1,188	0,357 – 3,955	0,779
Фосфор, ммоль/л	1,23	0,685 – 2,208	0,488
ПТГ, пг/мл	1,014	0,994 – 1,033	0,174
Фибриноген, г/л	1,951	1,349 – 2,822	0,000
ММЛЖ, г	1,011	1,006 – 1,016	0,000
ИММЛЖ, г/м ²	1,027	1,015 – 1,038	0,000
Наличие ГЛЖ	0,198	0,108 – 0,364	0,000
САД, мм рт. ст.	0,999	0,981 – 1,016	0,881
ДАД, мм рт. ст.	0,999	0,970 – 1,028	0,925
Наличие АГ	1,450	0,819 – 2,568	0,202

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ПТГ – паратиреоидный гормон.

Таблица 4. Регрессионная модель для определения прогностических факторов развития ДД у пациентов с ХБП

Переменные	Коэффициент регрессии (В)	Стандартная ошибка	χ^2	<i>p</i>	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)
Возраст	0,101	0,023	18,94	0,00001	1,106	1,057–1,157
ИМТ	0,119	0,062	3,75	0,053	1,127	0,999–1,272
ИММЛЖ	0,013	0,007	3,82	0,051	1,013	1,000–1,026
Константа	-9,907	2,150	21,235	0,000004	0,00005	

Таблица 5. Частота развития ДД в зависимости от возраста и степени нарушения функции почек

	Возраст <55 лет		Возраст ≥55 лет		Вся группа	
	ХБП I–IV стадии	ХБП V стадии	ХБП I–IV стадии	ХБП V стадии	ХБП I–IV стадии	ХБП V стадии
Диастолическая функция сохранена, <i>n</i> (%)	105 (77,8)	12 (54,5)	16 (29,1)	2 (15,4)	121 (63,7)	14 (40)
Диастолическая функция нарушена, <i>n</i> (%)	30 (22,2)	10 (45,5)	39 (70,9)	11 (84,6)	69 (36,3)	21 (60,0)
<i>p</i>	0,024		0,263		0,008	

фибриноген, ИММЛЖ. Результаты построения регрессионной модели представлены в **табл. 4**.

Учитывая, что при монофакторном анализе возраст существенно влиял на наличие ДД, мы проанализировали связь между ДД и нарушением функции почек в группах больных моложе и старше 55 лет. В группе лиц моложе 55 лет частота ДД при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² была в 2 раза выше, чем при СКФ ≥ 15 мл/мин/1,73 м², тогда как у лиц старше 55 лет различий в частоте ДД в зависимости от степени нарушения функции почек не выявлено (**табл. 5**).

Предполагают, что цистатин С может быть маркером не только состояния почечной функции, но также предиктором кардиоваскулярного риска [8–11], в этой связи мы оценили его диагностическое значение в развитии ДД миокарда ЛЖ у 86 пациентов с ХБП. Уровень цистатина С как маркера состояния функции почек значительно повышался по мере снижения СКФ (**табл. 6**). Однако как в каждой из групп, выделенных по величине СКФ, так и у обследован-

ных больных в целом уровень цистатина С у пациентов с ДД и с нормальной диастолической функцией статистически значимо не различался (**см. табл. 2, рис. 2**).

Обсуждение

В нашем исследовании почти у половины обследованных пациентов с I–V стадиями ХБП выявлены признаки ремоделирования миокарда ЛЖ сердца: ГЛЖ обнаружена в 40% случаев, ДД миокарда ЛЖ – в 41,4%. По мере снижения функций почек частота этих изменений нарастала. По данным немногочисленных исследований, нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ варьирует в широком диапазоне в зависимости от стадии нарушения функции почек и оцениваемых эхокардиографических параметров [14–19]. По мере снижения СКФ также нарастает выраженность нарушений диастолической функции миокарда ЛЖ [14]. В исследовании CRIC частота ДД у пациентов

Таблица 6. Средние значения цистатина С в сыворотке крови у больных ХБП в зависимости от СКФ

Показатель	Группа 1 (СКФ 89–45 мл/мин/1,73 м ² ; n=19)	Группа 2 (СКФ 44–15 мл/мин/1,73 м ² ; n=38)	Группа 3 (СКФ <15 мл/мин/1,73 м ² ; n=35)	Группа 4 (лица без ХБП; n=15)	p*
Цистатин С, нг/мл	1489,49 ± 520,76	2533,13 ± 621,66	5166,02 ± 1586,61	820,08 ± 224,54	<0,0001*

Примечание. Для всех групп по сравнению с группой 4.

с II–IV стадией ХБП составила 71% [17]. У больных, находящихся на перитонеальном диализе, нарушение диастолической функции ЛЖ отмечается чаще по сравнению с пациентами, лечеными гемодиализом [18].

В нашем исследовании больные с ДД были старше, имели более выраженную дисфункцию почек, повышенный ИМТ и уровень фибриногена, у них чаще выявляли ГЛЖ. Нами выявлен только гипертрофический тип (I тип) ДД, что обусловлено дизайном исследования (исключены пациенты со злокачественной АГ, СН, сердечно-сосудистыми катастрофами). Высокая частота ДД миокарда ЛЖ (41,4%), обнаруженная у пациентов с ХБП в нашей работе, ожидаема, так как одной из основных ее причин является ГЛЖ, частота которой достоверно нарастает по мере снижения СКФ [1–3]. В то же время обращают на себя внимание результаты работы S. Hayashi и соавт., в которой частота ДД у больных с повышенным и нормальным индексом ММЛЖ, находящихся на гемодиализе, не различалась [19], что предполагает участие других механизмов ремоделирования сердца при выраженной ХБП, непосредственно не связанных с увеличением ММЛЖ. Так, у пациентов, получающих диализную терапию, наличие характерного для уремии миокардиального фиброза, определяемого при помощи ЭхоКГ (методом интегрированного обратного рассеяния ультразвука), являлось значимым и независимым предиктором ДД [20]. В нашем исследовании основной детерминантой развития ДД был возраст: у пациентов моложе 55 лет с терминальной почечной недостаточностью ДД обнаруживалась чаще, чем при умеренной дисфункции почек, тогда как в старшей возрастной группе такая закономерность отсутствовала. С одной стороны, возраст представляет собой немодифицируемый фактор сердечно-сосудистого риска. С другой, по мере снижения СКФ значение традиционных факторов риска снижается, но возрастает вклад «почечных» факторов (анемии, нарушений фосфорно-кальциевого обмена, гипергидратации и т.д.) [21, 22].

В нашей работе уровень фибриногена был выше у больных с ДД. Выраженное нарушение функции почек сопряжено со стойкой активацией воспалительного ответа [23]. В ряде работ продемонстрированы ассоциации высокого уровня фибриногена с повышением артериального давления [24], развитием ДД у больных с АГ [25]. У пациентов с терминальной стадией ХБП повышение сывороточного фибриногена являлось предиктором сердечно-сосудистой смертности [26]. В настоящее время обсуждается роль фибриногена в качестве биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП III–IV стадии [27].

По данным крупных исследований (Heart and Soul Study, MESA Study, Cardiovascular Health Study, Dallas Heart Study, SKiD Study), отмечалась связь между повышением уровня цистатина С в сыворотке крови и наличием структурных изменений миокарда ЛЖ, тогда как для нарушения функции сердца такая закономерность прослеживалась не всегда [10, 11, 28, 29]. Продемонстрировано независимое влияние повышения цистатина С на увеличение ИММЛЖ, объема левого предсердия и нарушение релаксации ЛЖ у пациентов с II–III стадиями ХБП без признаков СН [30]. У подростков с незначительно и умеренно сни-

женной СКФ повышение концентрации сывороточного цистатина С на 1 мг/л ассоциировано с увеличением ИММЛЖ в среднем на 7,7% и снижением диастолического расслабления миокарда ЛЖ на 4,7% [31]. Связь между данным биомаркером и нарушением диастолической функции ЛЖ сердца не зависела от состояния функции почек, оцененной клиренсовым или расчетными методами, сохранялась после учета традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также после включения в статистическую модель ИММЛЖ [11, 30, 31].

В то же время в другом крупном исследовании (CRIC Study) взаимосвязь между этими нарушениями отсутствовала, несмотря на параллельное снижение диастолической функции миокарда ЛЖ по мере снижения СКФ, оцениваемой по уровню цистатина С [17]. В проспективном 8-летнем наблюдении Cardiovascular Health Study (n=4453) риск развития систолической СН линейно нарастал по мере повышения концентрации цистатина С, тогда как развитие диастолической СН отмечалось только при самых высоких уровнях цистатина С [10]. Повышение уровня цистатина С ассоциировано с развитием СН только у больных с АГ, у нормотензивных обследуемых такой связи не выявлено [32].

Обращает на себя внимание, что большинство вышеназванных исследований (Heart and Soul Study, Dallas Heart Study, Cardiovascular Health Study) выполнено у пациентов старшей возрастной группы (≥65 лет) с разной расовой принадлежностью. Обследуемые имели выраженную коморбидность (документированная ИБС, наличие сосудистых катастроф в анамнезе, сахарный диабет), использовали расчетные методы определения СКФ, наличие ДД определяли с использованием различных эхокардиографических параметров. Поперечный дизайн большинства исследований не позволяет выявить причинно-следственные связи между повышением уровня цистатина С сыворотки крови и ремоделированием миокарда ЛЖ. Однако по мнению ряда исследователей (Heart and Soul Study, Dallas Heart Study), повышение уровня цистатина С могло быть связано с гипоперфузией почек вследствие уменьшения сердечного выброса или повышенной жесткостью стенки сосудов [11, 29]. Повышение содержания цистатина С может быть не только результатом почечной дисфункции, обсуждается его связь с развитием атеросклероза и системным воспалением [33]. Провоспалительные цитокины при атеросклерозе стимулируют гиперпродукцию катепсина, в этой связи повышение концентрации цистатина С – ингибитора цистеиновых протеиназ – может рассматриваться как механизм, предупреждающий избыточный протеолиз [33–35]. Гиперсекреция цистатина С в эксперименте ассоциирована с избыточным накоплением белков экстрацеллюлярного матрикса, преимущественно коллагена I и III типов, фибронектина, влияющих на ремоделирование сердца [36]. В то же время известно, что с накоплением этих же белков экстрацеллюлярного матрикса связаны процессы формирования нефросклероза [37].

В нашей работе не обнаружена непосредственная взаимосвязь между нарушением диастолической функции миокарда ЛЖ и уровнем цистатина С в сыворотке крови, что

может быть обусловлено включением больных более молодого возраста по сравнению с пациентами из вышеперечисленных исследований, адекватным контролем АД, отсутствием пациентов с СН. В то же время обнаружена связь между ДД и почечной дисфункцией, выраженность которой, в свою очередь, коррелировала с повышением систолического уровня цистатина С.

Заключение

Таким образом, по данным ретроспективного исследования, включавшего больных с широким спектром нарушения функции почек и сохранной фракцией выброса

ЛЖ, развитие ДД наблюдалось почти у половины обследуемых, обнаруживаясь уже на ранних стадиях ХБП. На развитие ДД оказывали влияние СКФ, возраст, а также ИМТ. Последний является модифицируемым фактором, что подчеркивает важность коррекции массы тела в поддержании нормальной функции сердца. Патогенетические механизмы развития ДД при ХБП, возможное участие в них цистатина С требуют дальнейшего изучения. Разработка новых направлений воздействия на ключевые этапы ремоделирования сердца позволит улучшить прогноз пациентов с ХБП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник РАМН*. 2003;11:50-5 [Mukhin NA, Moiseev VS. Kardiorenal'nye sootnosheniya i risk serdечно-sosudistykh zabolovaniy. *Vestnik RAMN*. 2003;11:50-5 (In Russ.)].
2. Ronco C, Chionh CY, Naario M, Anavekar NS, House A, Bellomo R. The cardiorenal syndrome. *Blood Purif*. 2009;27(1):114-26. <https://doi.org/10.1159/000167018>
3. Schiffrin EL, Lipman M, Mann JFE. Chronic kidney disease. Effects on the cardiorenal system. *Circulation*. 2007;116(1):85-97. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342>
4. Longhini C, Molino C, Fabbian F. Cardiorenal syndrome: still not a defined entity. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2010;14(1):12-21. <https://doi.org/10.1007/s10157-009-0257-4>
5. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграббекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Лопатин Ю.М., Мареев Ю.В., Моисеев В.С., Недошивин А.О., Перепеч Н.Б., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Сердечная Недостаточность*. 2017;18(1):3-40 [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Arutyunov GP, Begrabbekova YuL, Belenkov YuN, Vasyuk YuA, Galyavich AS., Garganeeva AA, Gendlin GE, Gilyarevsky SR, Glezer M G, Drapkina OM, Duplyakov DV, Kobalava Zh D, Koziołova NA, Lopatin YuM, Mareev YuV, Moiseev VS, Nedoshivin AO, Perepetch N.B, Sitnikova MYu, Skibitsky VV, Tarlovskaya EI, Chesnikova AI, Shlyakhto EV. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2017;18(1):3-40 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/rhfj.2017.1.2346>
6. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre E, Murray D, Parfrey P. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis, and risk factors. *Kidney Int*. 1995;47:884-90. <https://doi.org/10.1038/ki.1995.132>
7. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355:260-69. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051530>
8. Herget-Rosenthal S, Bökenkam A, Hofmann W. How to estimate GFR—serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem*. 2007;40(3-4):153-61. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2006.10.014>
9. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л. Цистатин С в современной медицине. *Нефрология*. 2012;16(1):22-39 [Kauyukov IG, Smirnov AV, Emanuel VL. Cystatin C in current medicine. *Nefrologiya*. 2012;16(1):22-39 (In Russ.)].
10. Moran A, Katz R, Smith NL, Fried L, Sarnak M, Seliger S, Psaty B, Siscovick D, Gottdiener J, Shlipak M. Cystatin C concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure. *J Card Fail*. 2008;14:19-26. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.09.002>
11. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Ali S, Schiller N, Whooley M. Cystatin C, Left Ventricular Hypertrophy, and Diastolic Dysfunction: Data From the Heart and Soul Study. *J Card Fail*. 2006;12(8):601-07. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.07.005>
12. Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротекции. *Consilium Medicum*. 2014;17(7):51-64 [Shvetsov MY. Khronicheskaya bolezn' pochek kak obshhemeditsinskaya problema: sovremennye printsipy nefroprofilaktiki i nefroproteksii. *Consilium Medicum*. 2014;17(7):51-64 (In Russ.)].
13. Stevens P, Levin A. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825-31. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>
14. Sidmal PS, Mallikarjun HP, Shekarappa KC. Pattern and severity of left ventricular diastolic dysfunction in early and end stage renal disease patients with or without dialysis in rural population in South India. *International J Biomed Res*. 2015;6(08):546-53. <https://doi.org/10.7439/ijbr>
15. Farshid A, Pathak R, Shadbolt B, Arnolda L, Talaulikar G. Diastolic function is a strong predictor of mortality in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrology*. 2013;14:280. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-14-280>
16. Шутов А.М., Куликова Е.С., Ивашкина Т.Н., Кондратьева Н.И. Анемия и диастолическая функция левого желудочка у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ*. 2001;3(4):422-26 [Shutov AM, Kulikova ES, Ivashkina NI, Kondatyeva NI. *Nephrology and Dialysis*. 2001;3(4):422-26 (In Russ.)].
17. Park M, Hsu C-y, Li Y, Mishra RK, Keane M, Rosas SE, Dries D, Xie D, Chen J, He J, Anderson A, Go A, Shlipak MG. Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1725-34. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012020145>
18. Elloual F, Berkch F, Bayahia R, Benamar L, Cherti M. Comparison of the Effects of Dialysis Methods (Haemodialysis vs Peritoneal Dialysis) on Diastolic Left Ventricular Function Dialysis Methods and Diastolic Function. *Open Cardiovasc Med J*. 2016;10:171-78. <http://dx.doi.org/10.2174/1874192401610010171>
19. Hayashi SY, Rohani M, Lindholm B, Brodin L-A, Lind B, Barany P, Alvestrand F, Seeberger A. Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:125-32. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfi075>
20. Losi MA, Memoli B, Contaldi C, Barbati G, del Prete M, Betocchi S, Cavallaro M, Carpinella G, Fundaliotis A, Parrella LS, Parisi L, Guida B, Chiariello M. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(6):1950-4. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp747>
21. Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol*. 2002;57:327-35.
22. Кутырина И.М., Руденко Т.Е., Швецов М.Ю., Кушнир В.В. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у больных на диализной стадии хронической почечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2006;5:45-50 [Kutyryna I, Rudenko T, Shvetsov M.Yu., Kushnir V.V. Faktory riska serdечно-sosudistykh oslozheniy u bolnykh na dializnoy stadii khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti. *Tерапевтический архив*. 2006;5:45-50 [Kutyryna I, Rudenko T, Shvetsov M.Yu., Kushnir V.V. Faktory riska serdечно-sosudistykh oslozheniy u bolnykh na dializnoy stadii khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti. *Tерапевтический архив*. 2006;5:45-50]

- sov Mlu, Kushnir VV. Risk factors of vascular complications in patients at a predialysis stage of chronic renal failure. *Terapevticheskij arkhiv*. 2006;78(5):45-50 (In Russ.).
23. Dervisoglu E, Kozdag G, Etiler N, Kalender B. Association of glomerular filtration rate and inflammation with left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients. *Hippokratia*. 2012;16(2):137-42. PMID: 23935269. PMCID: PMC3738415
 24. Steptoe A, Kivimäki M, Lowe G, Rumley A, Hamer M. Blood Pressure and Fibrinogen Responses to Mental Stress as Predictors of Incident Hypertension over an 8-Year Period. *Ann Behav Med*. 2016;50:898-906. <https://doi.org/10.1007/s12160-016-9817-5>
 25. Catena C, Colussi G, Fedrizzi S, Sechi LA. Association of a prothrombotic state with left-ventricular diastolic dysfunction in hypertension: a tissue-Doppler imaging study. *J Hypertens*. 2013;31(10):2077-84. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328362d951>
 26. Fassett R, Venuthurupalli SK, Gobe GG, Coombes JS, Cooper MA, Hoy WE. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int*. 2011;80(8):806-21. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.198>
 27. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levy AS, Sarnak MJ. The relationship between nontraditional risk factors and outcomes in individuals with stage 3 to 4 CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(2):212-23. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.10.035>
 28. Agarwal S, Thohan V, Shlipak MG, Lima J, Bluemke D, Siscovick D, Gomes A, Herrington D. Association between Cystatin C and MRI Measures of Left Ventricular Structure and Function: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Intern J Nephrol*. 2011:1-7. <https://doi.org/10.4061/2011/153868>
 29. Patel P, Ayers CR, Murphy S, Peshock R, Khera A, de Lemos JA, Ballo JA, Gupta S, Mammen PPA, Drazner MH, Markham DW. Association of Cystatin C With Left Ventricular Structure and Function: The Dallas Heart Study. *Circulation: Heart Fail*. 2009;2:98-104. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.108.807271>
 30. Sakuragi S, Ichikawa K, Yamada K, Tanimoto M, Miki T, Otsuka H, Yamamoto K, Kawamoto K, Katayama Y, Tanakaya M, Ito H. Serum cystatin C level is associated with left atrial enlargement, left ventricular hypertrophy and impaired left ventricular relaxation in patients with stage 2 or 3 chronic kidney disease. *Int J Cardiol*. 2015;190:287-92. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.189>
 31. Brady TM, Townsend K, Schneider MF, Cox C, Kimball T, Madueme P, Warady B, Furth S, Mitsnefes M. Cystatin C and Cardiac Measures in Children and Adolescents With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017;6(2):247-56. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.08.036>
 32. Djoussé L, Kurth T, Gaziano MJ. Cystatin C and Risk of Heart Failure in the Physicians' Health Study. *Am Heart J*. 2008;155(1):82-6. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.08.023>
 33. Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and Cardiovascular Risk. *Clinical Chemistry*. 2009;55(11):1932-43. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.128397>
 34. Shlipak MG, Katz R, Cushman M, Sarnak MJ, Stehman-Breen C, Psaty BM, Siscovick D, Tracy RP, Newman A, Fried L. Cystatin-C and inflammatory markers in the ambulatory elderly. *Am J Med*. 2005;118:1416.e25-1416.e31. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.07.060>
 35. Singh D, Whooley MA, Ix JH, Ali S, Shlipak MG. Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1087-92. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl744>
 36. Xie L, Terrand J, Xu B, Tsapralis G, Boyer J, Chen QM. Cystatin C increases in cardiac injury: a role in extracellular matrix protein modulation. *Cardiovasc Res*. 2010;87:628-35. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq138>
 37. Козловская Л.В., Бобкова И.Н., Варшавский В.А., Проскурнева Е.П., Мирошниченко Н.Г., Чеботарева Н.В., Мухин Н.А. Фибронектин мочи как показатель процессов фиброобразования в почке при нефрите. *Терапевтический архив*. 1997;6:34-8 [Kozlovskaya LV, Bobkova IN, Varshavskij VA, Proskurneva EP, Miroshnichenko NG, Chebotareva NV, Muhin NA. Fibronectin mochi kak pokazatel' processov fibrozirovaniya v pochke pri nefrite. *Terapevticheskij arhiv*. 1997;6:34-8 (In Russ.)].

Поступила 23.05.2018