

Никифорова Т.А.<sup>1</sup>, Щекочихин Д.Ю.<sup>1</sup>, Манаа Х.<sup>1</sup>,  
Ломоносова А.А.<sup>1</sup>, Козловская Н.Л.<sup>2</sup>, Копылов Ф.Ю.<sup>1</sup>, Сыркин А.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2,

<sup>2</sup> – ГБУЗ «ГКБ им. А. К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения города Москвы, 129327, Москва, ул. Ленская, 15

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СПОСОБА ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАСЧЕТНОЙ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ ПРИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: АКЦЕНТ НА ЦИСТАТИН С

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; цистатин С; кардиоренальный синдром

Ссылка для цитирования: Никифорова Т.А., Щекочихин Д.Ю., Манаа Х., Ломоносова А.А.,

Козловская Н.Л., Копылов Ф.Ю. и др. Прогностическое значение способа определения расчетной скорости

клубочковой фильтрации при декомпенсации хронической сердечной недостаточности с сохраненной

фракцией выброса левого желудочка: акцент на цистатин С. Кардиология. 2019;59(11S):69–76

### Резюме

Цель. Определение прогностического значения снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) согласно формуле CKD-EPI с учетом креатинина (Кр) крови и формулы, учитывающей одновременно Кр и цистатин С крови у пациентов, впервые госпитализированных в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ), при наблюдении в течение 24 месяцев. Материалы и методы. В исследование включены 117 пациентов (женщин 65,8%, средний возраст  $71,6 \pm 9,1$  год), впервые госпитализированных с декомпенсацией ХСН и имеющих сохраненную ФВ ЛЖ. Исследование представляло собой проспективное наблюдение в течение 2-х лет после включения каждого пациента. В первые сутки госпитализации всем пациентам забирали пробы сывороток крови для определения уровня цистатина С. рСКФ определяли по формуле CKD-EPI с учетом уровня Кр крови и комбинированной формуле, включающей значения Кр и цистатина С. В качестве конечной точки (КТ) использовалась комбинация смерти от любой причины и повторной госпитализации в связи с декомпенсацией СН в течение двух лет наблюдения. Для определения влияния снижения рСКФ на прогноз использовалась методика Каплана–Майера и log-rank тест. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Результаты. За время наблюдения смертность составила 11,9%. Повторно в связи с декомпенсацией СН госпитализировался каждый третий пациент (33,1%). С целью определения влияния снижения рСКФ на достижение КТ все пациенты были разделены на группы со значениями рСКФ более или менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> согласно обеим формулам. При разделении пациентов с использованием формулы CKD-EPI, включающей только Кр крови, группы не различались как по частоте достижения комбинированной КТ, так и ее компонентов. Однако пациенты со значениями рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по данным комбинированной формулы статистически значимо чаще достигали комбинированной КТ ( $p = 0,03$ ), преимущественно за счет увеличения смертности ( $p = 0,03$ ). Заключение. Полученные данные позволяют предположить, что добавление цистатина С к формуле CKD-EPI и выявление пациентов со сниженной рСКФ имеет высокую прогностическую ценность для стратификации риска неблагоприятного исхода после первой декомпенсации СНсФВ.

Nikiforova T. A.<sup>1</sup>, Shchekochikhin D. Yu.<sup>1</sup>, Mana H.<sup>1</sup>,  
Lomonosova A. A.<sup>1</sup>, Kozlovskaya N. L.<sup>2</sup>, Kopylov F. Yu.<sup>1</sup>, Syrkin A. L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya st. 8-2, Moscow 119992,

<sup>2</sup> – City Clinical Hospital named after A.K. Yeramishantsev Department of Health of Moscow, Lenskaya st., 15, Moscow 129327

## THE PROGNOSTIC VALUE OF THE METHOD FOR DETERMINING THE ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE IN CHRONIC HEART FAILURE WITH A PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION: FOCUS ON CYSTATIN C

Keywords: chronic heart failure with preserved ejection fraction; cystatin C; cardiorenal syndrome

For citation: Nikiforova T. A., Shchekochikhin D. Yu., Mana H., Lomonosova A. A., Kozlovskaya N. L., Kopylov F. Yu. et al.

The prognostic value of the method for determining the estimated glomerular filtration rate in chronic heart failure with a preserved left ventricular ejection fraction: focus on cystatin C. Kardiologiya. 2019;59(11S):69–76

## SUMMARY

The aim of the present study is to determine the prognostic value of GFR reduction according to the CKD-EPI formula, taking into account blood creatinine and a formula that simultaneously takes into account creatinine and cystatin C in patients who were hospitalized for the first time due to decompensation of chronic heart failure with a preserved left ventricular ejection fraction (HFSA) observation within 24 months. *Materials and methods.* The study included 117 patients (women – 65.8%, mean age  $71.6 \pm 9.1$  years) hospitalized due to debugging of CHF and having a preserved left ventricular ejection fraction according to echocardiography. The study was a prospective observation for 2 years after the inclusion of each patient. On the first day of hospitalization, all serum samples were taken to determine the level of cystatin C. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was determined using the CKD-EPI formula, taking into account blood creatinine and the combined formula, including creatinine and cystatin C. The combination was used as an end point death and re-hospitalization within two years of follow-up. To determine the effect of a decrease in eGFR on the forecast, the Kaplan-Maeer method and the log-rank test were used. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . The study was approved by the local ethics committee. *Results.* During the observation period, the mortality rate was almost 12%. At the same time, every third patient was repeatedly hospitalized within two years. In order to determine the effect of reducing GFR on reaching the end points, all patients were divided into groups with eGFR values of more or less than  $45 \text{ ml/min/1.73 sq.m}$  according to both formulas. When separating patients using the CKD-EPI formula, which includes only creatinine, the groups did not differ in terms of the frequency of reaching the combined end point, as well as its components: death and re-hospitalization. However, patients with eGFR values less than  $45 \text{ ml/min/1.73 sq.m}$  according to the combined formula data significantly more often reached the combined end point, mainly due to an increase in mortality. *Conclusion.* The data obtained suggest that adding cystatin C to the CKD-EPI formula and appropriately identifying patients with reduced eGFR has a high prognostic value for stratifying the risk of an unfavorable outcome after the first decompensation of HFSSV.

**Information about the corresponding author:** Shchekochikhin D. Yu., e-mail: agishm@list.ru

**Х**роническая СН (ХСН) является одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Несмотря на общее совершенствование методов лечения ССЗ, 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 ФК составляет 7% среди всех пациентов, которые обращаются в медицинские учреждения. Более того, количество пациентов с ХСН имеет тенденцию к неуклонному увеличению, что связано в первую очередь со старением населения [2].

Рост заболеваемости ХСН в течение последних десятилетий сопровождается изменением профиля нарушения внутрисердечной гемодинамики у пациентов с этой патологией. Значительно увеличивается количество больных с синдромом СН при сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ), доля которых в структуре ХСН составляет 24–50% [3]. По данным отечественного регистра ЭПОХА-О-ХСН, СНсФВ выявлена у 56,8% пациентов [4].

Патогенез СНсФВ окончательно не раскрыт. Наиболее вероятным представляется сочетание ряда механизмов: собственно нарушение диастолы ЛЖ, изменение левожелудочково-артериального сопряжения и хронотропная недостаточность. 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 больных, то при СНсФВ ни один класс лекарственных препаратов не проде-

монстрировал эффективности в отношении снижения смертности [5].

Наконец, до настоящего времени в арсенале кардиологов отсутствует надежный способ ранжирования рисков неблагоприятного прогноза при СНсФВ. Поскольку практически все пациенты имеют сходные жалобы (одышка, отеки) и достаточно идентичные стандартные показатели ЭхоКГ (гипертрофия ЛЖ, дилатация левого предсердия), все большее значение приобретает определение выраженности у них внесердечных проявлений с прогностической целью. Среди последних важное место занимает снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в рамках кардиоренального континуума. В реальной клинической практике для определения СКФ используются расчетные формулы: формула расчета клиренса креатинина (Кр) Кокрофта-Голта, формулы расчета СКФ MRDD и CKD-EPI. Последняя является наиболее точной для оценки СКФ при более высоких ее значениях. Исследование нового биомаркера – цистатина С расширило возможности оценки функции почек. Цистатин С – негликозилированный белок, относящийся к семейству ингибиторов цистеиновых протеаз, который синтезируется с постоянной скоростью всеми ядроодержащими клетками. Скорость образования цистатина С практически не зависит от возраста, пола и массы тела. Элиминация этого белка из организма осуществляется исключительно за счет клубочковой фильтрации (без участия канальцевой секреции). Таким образом, уровень цистатина С в крови полностью определяется клубочковой фильтрацией [6]. Это позволило разработать формулу CKD-EPI для расчета СКФ с учетом значений как Кр крови, так и цистатина С [7]. В контексте кардиоре-

нального синдрома при СНсФВ роль добавления цистатина С в формулу CKD-EPI для стратификации рисков неблагоприятного течения заболевания изучена недостаточно.

Целью настоящего исследования явилось определение прогностического значения снижения СКФ согласно формуле CKD-EPI с учетом Кр крови и формулы, учитывающей одновременно Кр и цистатин С крови у пациентов, впервые госпитализированных в связи с декомпенсацией СНсФВ.

### Материалы и методы

В исследование были включены 117 пациентов, госпитализированных в ГКБ им. С. С. Юдина (ГКБ № 7) Департамента здравоохранения г. Москвы в период с января 2012 г. по декабрь 2014 г. в связи с дебютом декомпенсации ХСН и имеющих сохраненную ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ. Включенные пациенты изучали и подписывали добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным комитетом по этике. Критериями включения в исследование стало наличие ХСН при сохраненной ФВ ЛЖ (>45%) согласно критериям Европейского общества кардиологов у пациентов старше 18 лет [8] с явлениями декомпенсации: III–IV ФК по NYHA при наличии признаков перегрузки жидкостью (нарастание отечного синдрома, приступы сердчной астмы, хрипы в легких). В исследование не включались пациенты с ОКС, циррозом печени, паренхиматозными заболеваниями почек, терминальной почечной недостаточностью, онкогематологическими заболеваниями, солидными опухолями с метастазированием, психиатрическими заболеваниями, беременностью и послеродовым периодом, а также отказавшиеся от подписания согласия на проведение исследования. Демографическая и клиническая характеристики обследованных больных представлены в таблице 1.

Исследование представляло собой проспективное наблюдение в течение 2-х лет после включения каждого пациента. Для последующего анализа учитывали демографические данные, выраженность декомпенсации, генез ХСН, АД и ЧСС при поступлении, наличие фибрилляции предсердий при поступлении, значения Кр сыворотки крови в динамике. В первые сутки госпитализации всем пациентам проводили ЭхоКГ исследование по стандартному протоколу и забирали пробы сыворотки крови для определения уровня цистатина С. Расчет СКФ производился не только по формуле CKD-EPI Кр, но и по комбинированной формуле, включающей значения Кр и цистатина С [7, 9].

Формула CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) с использованием значений Кр крови:

$$p\text{CKF} = a \times (\text{Кр крови (мг/дл)}/b) c \times (0,993) \text{ возраст},$$

где переменная *a* имеет следующие значения в зависимости от расы и пола: чернокожие – женщины = 166; мужчины = 164; белые/представители других рас – женщины = 144; мужчины = 141; переменная *b* имеет следующие значения в зависимости от пола: женщины = 0,7; мужчины = 0,9; переменная *c* имеет следующие значения в зависимости от пола и уровня Кр: женщины – Кр в крови  $\leq 0,7 \text{ мг}/\text{дл}$  = -0,329; Кр в крови  $>0,7 \text{ мг}/\text{дл}$  = -1,209 мужчины: Кр в крови  $\leq 0,7 \text{ мг}/\text{дл}$  = -0,411; Кр в крови  $>0,7 \text{ мг}/\text{дл}$  = -1,209.

Формула CKD-EPI с использованием значений Кр и цистатина С крови:

$$p\text{CKF} = 177,6 \times (\text{Кр крови (мг/дл)}) - 0,65 \times (\text{цистатин С крови (мг/л)}) - 0,57 \times \text{возраст}.$$

Концентрацию цистатина С определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом при помощи тест-системы производства BioVendor (Чехия). В качестве конечной точки (КТ) использовалась комбинация летального исхода от любой причины и повторной госпитализации в связи с декомпенсацией СН в течение двух лет наблюдения. Наблюдение за пациентами проводилось при помощи телефонных опросов ежемесячно в течение первых 6 месяцев, затем – каждые 3 месяца.

**Статистический анализ.** Сплошные переменные представлены как средние (со стандартным отклонением)

**Таблица 1. Характеристика пациентов**

Показатель	Значение
Возраст, лет	71,6±9,1
Женщины, n (%)	77 (65,8)
Сердечная астма, n (%)	24 (20,5)
Влажные хрипы, n (%)	105 (89,75)
Отечный синдром, n (%)	71 (60,7)
В том числе анасарка, n (%)	7 (5,9)
Выпот в плевральные полости, n (%)	19 (16,2)
САД при поступлении, мм рт. ст.	140 [126,2; 160,0]
ДАД при поступлении, мм рт. ст.	80 [80; 90]
ЧСС при поступлении, уд/мин	80 [76; 98]
Фибрилляция предсердий, n (%)	100 (85,5)
В том числе постоянная форма	45 (38,5)
Постоянный электрокардиостимулятор, n (%)	4 (3,4)
ФВ ЛЖ, %	61,3±7,3
Ударный объем, мл	69,9±19,9
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	4,9±0,5
Передне-задний размер левого предсердия, см	4,4±0,7
Размер ПЖ, см	2,8±0,4
Коморбидность:	
СД 2 типа, n (%)	30 (25,6)
Хронические обструктивные заболевания легких, n (%)	16 (13,7)
Гипертоническая болезнь, n (%)	113 (96,6)
ИМ в анамнезе	38 (32,5)

или как медианы (с 25 и 75 перцентилями). Дискретные переменные представлены как частоты (с процентами). Нормальность распределения проверяли с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Для сплошных переменных различие между группами определяли при помощи t-теста Стьюдента при нормальном распределении, при помощи метода суммы рангов Уилкоксона и теста Мана–Уитни для ненормального распределения, а также методом  $\chi^2$  и точным методом Фишера для дискретных переменных. Для определения влияния снижения рСКФ на прогноз использовались методика Каплана–Майера и log-rank тест. Статистическая обработка ретроспективной части выполнена на программном обеспечении SPSS версии 11.5 (Биостат). Различия считали статистически значимыми при  $p<0,05$ .

## Результаты

Среди пациентов преобладали женщины. У большинства пациентов отмечалась фибрилляция предсердий. Практически все пациенты имели длительный анамнез гипертонической болезни. Четверть пациентов страдали СД. Перенесенные ИМ были в анамнезе у трети пациентов. Тяжесть декомпенсации ХСН соответствовала III–IV ФК по NYHA, что определялось характером выборки – пациенты с первой декомпенсацией СН, сердечная астма (IV ФК) при поступлении отмечена у 20,5% пациентов, анасарка – у 5,9% больных. III ФК при госпитализации соответствовало 79,5% больных. Показатели исходной функции почек пациентов, а также основные лабораторные данные представлены в таблице 2.

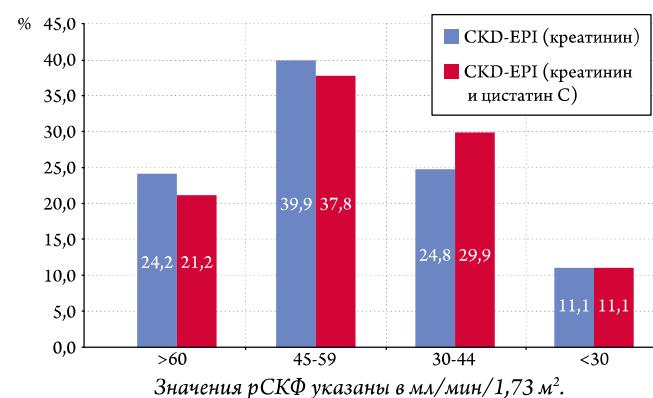
Таким образом, различалось распределение пациентов по стадиям хронической болезни почек (ХБП) при использовании обеих формул (табл. 3, рис. 1). При использовании комбинированной формулы статистически значимо большее число пациентов оказывалось в группе рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (41,0% против 35,9%,  $p<0,05$ ).

**Таблица 2. Исходные лабораторные показатели пациентов**

Показатель	Значение	Единица измерения
Креатинин	105 [91; 130]	мкмоль/л
Мочевина	7,5 [5,9; 9,4]	ммоль/л
Мочевая кислота	427,3±142,2	мкмоль/л
Цистатин С	1,43 [1,17; 1,95]	мг/л
рСКФ, согласно формуле CKD-EPI с включением Кр крови	50,2±16,9	мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
рСКФ, согласно формуле CKD-EPI с включением Кр и цистатина С крови	46,4±16,1	мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, Кр – креатинин.

**Рисунок 1. Распределение стадий ХБП при использовании формулы CKD-EPI с использованием Кр крови и формулы CKD-EPI с использованием Кр и цистатина С крови**



Несмотря на включение пациентов, госпитализированных в связи с первой декомпенсацией СН, смертность за период двухлетнего наблюдения составила 11,9%. При этом в течение двух лет повторно госпитализировался в связи с СН каждый третий пациент (33,1%), а комбинированная КТ зафиксирована почти у половины больных (45,3%).

Анализ встречаемости основных клинических и лабораторных данных при первой госпитализации в зависимости от достижения комбинированной КТ представлен в таблице 4.

Группы не различались по возрасту и полу, а также основным коморбидным патологиям. Однако у пациентов, достигших КТ при первой госпитализации, чаще отмечались клинические признаки тяжелой декомпенсации ХСН (сердечная астма, анасарка). Уровень Кр крови в обеих группах оказался одинаковым, тогда как у пациентов, достигших КТ, уровень цистатина С оказался статистически значимо выше. СКФ, рассчитанная с использованием формулы, включающей только Кр, достоверно не различалась между группами с тенденцией к более

**Таблица 3. Стадии ХБП при использовании формулы CKD-EPI с использованием Кр и формулы CKD-EPI, использующей значения Кр и цистатина С в крови**

Скорость клубочковой фильтрации	CKD-EPI (креатинин)	CKD-EPI (комбинированная)
>60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	28 (23,9%)	22 (18,8%)
45–59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	46 (39,3%)	32 (27,3%)
30–44 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	29 (24,8%)	35 (29,9%)
<30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	13 (11,1%)	13 (11,1%)

Статистически значимой разницы между группами не выявлено ( $p>0,05$ ).

**Таблица 4. Характеристики пациентов в зависимости от достижения комбинированной конечной точки**

Характеристика пациентов	Смерть и повторная госпитализация, n=53	Не достигшие первичной конечной точки; n=64	p
Возраст, лет	72,9±8,6	70,5±9,5	0,16
Женский пол, %	66,0	65,6	0,9
Сердечная астма, %	39,6	10,9	0,001
Отечный синдром, %	73,6	50,0	0,009
Анасарка, %	9,1	7,1	0,5
СД, %	30,8	21,9	0,2
САД, мм рт. ст. (медиана)	140	140	0,4
ЧСС, уд/мин (медиана)	80	80	0,4
Постоянная форма ФП, %	43,4	34,4	0,3
Анемия, %	23,1	16,1	0,24
Креатинин, мкмоль/л (медиана)	106	106	0,25
Цистатин C, мг/л (медиана)	1,6	1,4	0,006
рСКФ (CKD-EPI с учетом Кр крови), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	48,2±19,1	51,9±14,8	0,24
рСКФ (CKD-EPI с учетом Кр и цистатина С крови), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	42,5±15,5	50,7±15,8	0,01
рСКФ <45 мл/мин/1,73 квм <sup>2</sup> (CKD-EPI с учетом Кр крови), %	41,5	31,8	0,2
рСКФ <45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (CKD-EPI с учетом Кр и цистатина С крови), %	56,6	36,7	0,03

ФП – фибрилляция предсердий, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, Кр – креатинин.

низким значениям у пациентов, достигших КТ (примерно на 3,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Однако при использовании комбинированной формулы различия между значениями рСКФ у достигших и не достигших КТ пациентов составили более 8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (статистически значимо). Более того, при использовании комбинированной формулы среди пациентов, достигших КТ, более половины имели исходные значения рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

С целью определения влияния снижения СКФ на достижение КТ все пациенты были разделены на группы со значениями рСКФ более или равными и менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (последние значения соответствуют поздним стадиям ХБП, 3Б-4), согласно обеим формулам. При разделении пациентов с использованием формулы CKD-EPI, включающей только Кр крови, группы не различались как по частоте

достижения комбинированной КТ, так и ее компонентов: смерти от всех причин и повторной госпитализации в связи с декомпенсацией СН (рис. 2–4).

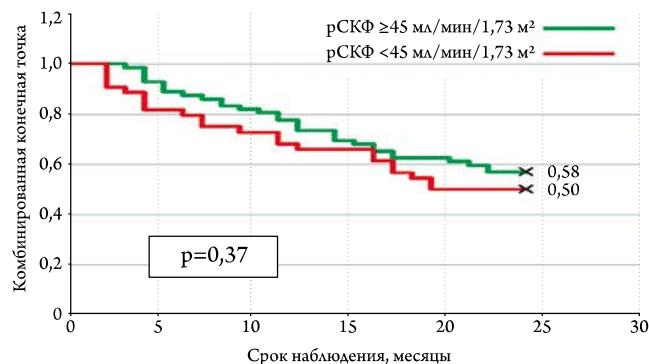
Однако пациенты со значениями рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по данным комбинированной формулы статистически значимо чаще достигали комбинированной КТ (рис. 5).

Анализ ее компонентов показал, что в группе пациентов с значениями рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> согласно комбинированной формуле, при отсутствии различий в частоте повторных госпитализаций (рис. 6), статистически значимо чаще наблюдался летальный исход (рис. 7).

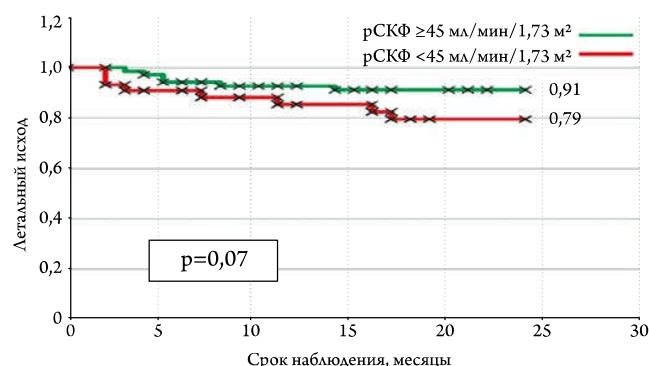
## Обсуждение

Представленное исследование продемонстрировало высокое прогностическое значение добавления уровня цистатина С крови в формулу CKD-EPI для расчета СКФ и последующего стадирования степени снижения фильтрационной функции почек у пациентов с СНсФВ. Следует отметить, что особенностью исследования явилось целенаправленное включение пациентов, впервые госпитализированных в связи с СН, без выраженных вненесердечных проявлений заболевания. То есть тех, у которых ХСН развилась

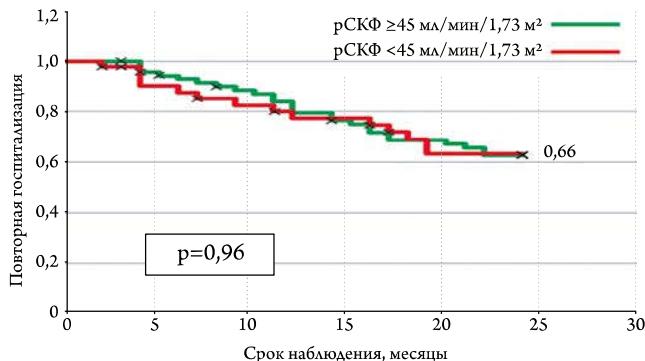
**Рисунок 2. Вероятность недостижения комбинированной конечной точки в зависимости от значений рСКФ согласно формуле CKD-EPI с учетом Кр крови**



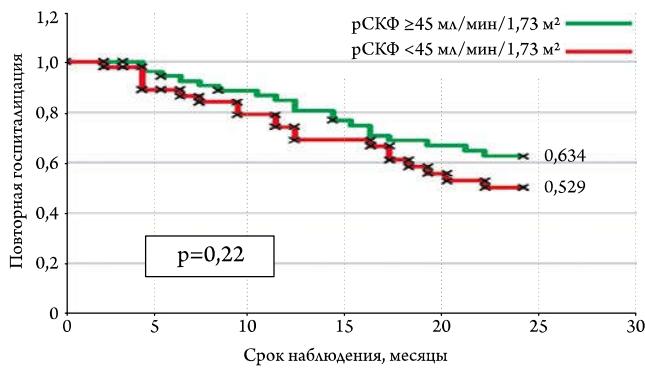
**Рисунок 3. Вероятность недостижения конечной точки (смерть от всех причин) в зависимости от значений рСКФ согласно формуле CKD-EPI с учетом Кр крови**



**Рисунок 4.** Вероятность недостижения конечной точки (повторная госпитализация в связи с декомпенсацией СН) в зависимости от значений рСКФ согласно формуле CKD-EPI с учетом Кр крови



**Рисунок 6.** Вероятность недостижения конечной точки (повторная госпитализация в связи с декомпенсацией СН) в зависимости от значений рСКФ согласно формуле CKD-EPI с учетом Кр и цистатина С крови

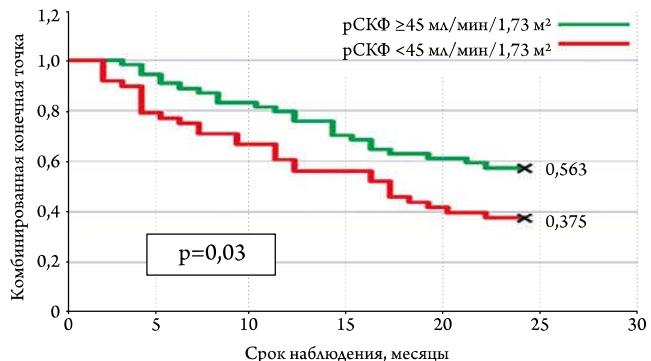


относительно недавно и не считалась тяжелой. Как и ожидалось, характеристики включенных пациентов совпадали с опубликованными данными по эпидемиологии СНсФВ [10]. Так, большинство включенных пациентов составили пожилые женщины с длительным анамнезом АГ и фибрилляции предсердий. Четверть больных страдала СД. Лишь у трети пациентов СНсФВ развилась на фоне перенесенного ИМ, что характерно для этой группы больных.

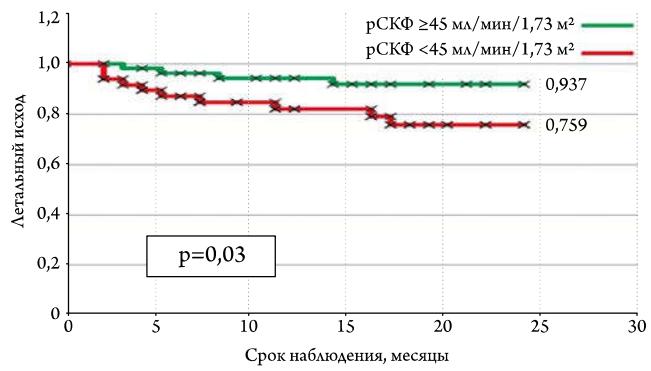
Тяжесть декомпенсации ХСН у обследованных пациентов преимущественно соответствовала III ФК по NYHA, что объясняется принятым критериям включения в исследование больных с первой декомпенсацией СН. Несмотря на указанные проявления недостаточности кровообращения, двухлетнее наблюдение продемонстрировало неблагоприятный прогноз у этой категории больных: летальность составила 11,9%, повторная госпитализация была необходима 33,3% пациентов. Меньшая, чем в опубликованных исследованиях (11,9% против 25%), летальность в нашей выборке пациентов, скорее всего, связана с включением только больных с первой декомпенсацией ХСН [11].

Одним из наиболее важных прогностических факторов у больных СН, как при сниженной, так и при сохраненной

**Рисунок 5.** Вероятность недостижения комбинированной конечной точки в зависимости от значений рСКФ согласно формуле CKD-EPI с учетом Кр и цистатина С крови



**Рисунок 7.** Вероятность недостижения конечной точки (смерть от всех причин) | в зависимости от значений рСКФ согласно формуле CKD-EPI с учетом Кр и цистатина С крови



ФВ ЛЖ, является снижение рСКФ [12]. Однако оптимальный способ определения рСКФ у пациентов с СНсФВ остается неясным. В представленном исследовании впервые проведен сравнительный анализ прогностического значения стратификации пациентов по степени снижения рСКФ по данным формулы CKD-EPI по Кр крови (как наиболее распространенной в клинической практике в настоящее время) и формулы CKD-EPI с учетом Кр и цистатина С. Так как сывороточные уровни цистатина С отображают только клубочковую фильтрацию и не зависят от других факторов (мышечная масса, возраст, канальцевая секреция), использование комбинированной формулы позволяет более точно оценивать рСКФ. Необходимо отметить, что значения СКФ, определенные с использованием комбинированной формулы, оказались достоверно ниже, чем при использовании формулы с включением Кр крови. Более того, у 41% обследованных больных с первой декомпенсацией СНсФВ и ожидаемыми начальными проявлениями кардиоренального синдрома значения рСКФ, согласно комбинированной формуле, оказались менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что указывает на существенное нарушение функции почек.

Прогностическое значение добавления цистатина С к формулам расчета СКФ продемонстрировано у пациентов с многими видами патологии, в том числе и у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ (особенно при нормальной или умеренно сниженной функции почек) [13]. В представленном исследовании все пациенты были разделены на группы в зависимости от значений рСКФ более или равных и менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при первой госпитализации. Такое разделение было оправдано данными о неблагоприятном прогностическом значении рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при многих заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Группы, полученные согласно рСКФ с использованием формулы CKD-EPI по Кр крови, статистически значимо не различались по основным КТ в течение 24 месяцев наблюдения. Отмечена лишь тенденция к увеличению смертности пациентов со сниженной рСКФ. Однако при разделении пациентов на группы с применением формулы CKD-EPI, использующей Кр и цистатин С, различия в выживаемости и достижении комбинированной КТ приобрели статистическую значимость. Риски повторной госпитализации с декомпенсацией СН статистически значимо не различались между группами.

Значимая роль цистатина С у пациентов с СНсФВ продемонстрирована в немногочисленных опубликованных исследованиях. Так, в исследовании FJ Carrasco-Sanchez с соавт. показано негативное прогностическое значение повышенного уровня цистатина С. Более того, последний оказался более мощным ФР летального исхода, чем повышенное значение Кр крови, азота мочевины крови или сниженной рСКФ по формуле MDRD-4 [14]. Необходимо отметить, что повышение уровня цистатина С при СНсФВ может иметь и не почечный генез. Так, в исследовании A. Huetra с соавт. показана связь уровней цистатина С с нарушением обмена коллагена в миокарде (развитием миокардиального фиброза, одной из морфологических основ СНсФВ) у пациентов с СНсФВ гипертонического генеза [15]. Однако полученные нами данные указывают на обратное: добавление цистатина С к формуле определения рСКФ у пациентов с СНсФВ позволяет точнее выявлять пациентов со сниженной СКФ, что при отсутствии первичной почечной патологии указывает на развитие хронического кардиorenального синдрома – важнейшего внесердечно-го проявления заболевания.

Наше исследование подтвердило прогностическое значение повышенного уровня цистатина С в крови и впервые продемонстрировало высокую значимость добавления показателя цистатина С в формулу для расчета СКФ CKD-EPI. Вероятно, использование этого биомаркера позволяет выявлять пациентов с ранними стадиями кардиorenального континуума при еще нормальных значениях Кр крови, но указывающих на выраженные внесердечные проявления ХСН, что определяет прогноз.

Способствует продлению  
трудоспособности пациента  
с артериальной гипертензией\*



- **Доказанная органопroteкция<sup>1</sup>**
- **Более сильное антигипертензивное действие в сравнении с первым поколением сартанов<sup>2</sup>**
- **Сохраняет антигипертензивный эффект после пропущенного приема препарата<sup>2</sup>**

Производитель – фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО, Польша

\*Чаптеревсон С. Р., Голшаков М. В., Пузаченко И. М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее//  
«Лучшая Сердечная Недоказанность». Том 16, №5, 2015. – С.309-310.

<sup>1</sup>Маноц Б. et al. Candesartan vs losartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension//  
*Journal of Hypertension*. – 2010. – 19(2). – P. 363-373.

<sup>2</sup>Manoč B. et al. Comparison of Amlodipine/Beta-Blocker Blockers: Impact of Missed Doses of Candesartan Cilexetil and Losartan in Systemic Hypertension// *AJC*. – 1999. – №84. – P. 285.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ РУ ЛП-002665

Информация для медицинских и фармацевтических работников

Ограничениями представленного исследования являются включение только пациентов с первой декомпенсацией СН, а также отсутствие детальной ЭхоКГ оценки диастолических нарушений, включая тканевой допплер. Поскольку в исследовании сделан акцент на клинической картине заболевания и оценке функции почек, подробного описания всех использовавшихся инструментальных и лабораторных исследований, включая данные рентгенологических исследований, полного описания ультразвуковых методов диагностики, уровней натрийуретических пептидов не проведено. По этой же причине не проводился анализ причин декомпенсации СН.

### Заключение

Полученные данные позволяют предположить, что добавление значения цистатина С к формуле CKD-EPI

и соответствующее выявление пациентов со сниженной рСКФ имеет высокую прогностическую ценность для стратификации риска неблагоприятного исхода после первой декомпенсации СНсФВ. Возможно, повышение уровня цистатина С является ранним биомаркером прогрессирования кардиоренального синдрома как вненеревматического проявления ХСН. По всей вероятности, определение уровня цистатина С в крови для стратификации группы риска наиболее целесообразно у пациентов с первой госпитализацией по поводу декомпенсации СН на фоне сохранной ФВ. Тем не менее для более полного исследования данного вопроса необходимы более масштабные рандомизированные или регистровые исследования.

Конфликт интересов не заявлен.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ 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. European Heart Journal. 2013;34(19):1424–31. DOI: 10.1093/eurheartj/eht066
- Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Badin Yu.V., Galyavich A.S. et al. Prevalence of chronic heart failure in European part of Russian Federation - Data of AGE-CHF (Part II). Russian Heart Failure Journal. 2006;7(3):112–5. [Russian: Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Бадин Ю.В., Галявич А.С. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7(3):112–5.]
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. New England Journal of Medicine. 2006;355(3):251–9. DOI: 10.1056/NEJMoa052256
- Mareev V.Yu., Danielyan M.O., Belenkov Yu.N. Comparative characteristics of patients with CHF in relation to the value of injection fraction by data from the Russian multicenter study EPOCH-A-CHF: once more about the problem of CHF with preserved left ventricular systolic function. Russian Heart Failure Journal. 2006;7(4):164–71. [Russian: 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: снова о проблеме ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7(4):164–71]
- Dikur O.N., Poltavskaya M.G., Giverts I.Yu., Doletskiy A.A., Pesheva O.V., Syrkin A.L. Ventricular-arterial coupling in case of chronic heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. Cardiology and cardiovascular surgery. 2014;7(4):59–68. [Russian: Дикур О.Н., Полтавская М.Г., Гиверц И.Ю., Долецкий А.А., Пешева О.В., Сыркин А.Л. Желудочково-артериальное сопряжение при хронической сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014;7(4):59–68]
- Madero M, Sarnak MJ, Stevens LA. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2006;15(6):610–6. DOI: 10.1097/01.mnh.0000247505.71915.05
- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T et al. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. New England Journal of Medicine. 2012;367(1):20–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1114248
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS 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) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Annals of Internal Medicine. 2009;150(9):604–12. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. The New England Journal of Medicine. 2006;355(3):260–9. DOI: 10.1056/NEJMoa051530
- Lassus J, Harjola V-P, Sund R, Siirila-Waris K, Melin J, Peuhkurinen K et al. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP. European Heart Journal. 2007;28(15):1841–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl507
- Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(10):1987–96. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.11.084
- Naruse H, Ishii J, Kawai T, Hattori K, Ishikawa M, Okumura M et al. Cystatin C in Acute Heart Failure Without Advanced Renal Impairment. The American Journal of Medicine. 2009;122(6):566–73. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.10.042
- Carrasco-Sánchez FJ, Galisteo-Almeda L, Páez-Rubio I, Martínez-Marcos FJ, Camacho-Vázquez C, Ruiz-Frutos C et al. Prognostic Value of Cystatin C on Admission in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Journal of Cardiac Failure. 2011;17(1):31–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2010.07.248
- Huerta A, López B, Ravassa S, José GS, Querejeta R, Beloqui Ó et al. Association of cystatin C with heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive patients: potential role of altered collagen metabolism. Journal of Hypertension. 2016;34(1):130–8. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000757

Статья поступила 07.12.18 (Received 07.12.18)