

Цистатин С як маркер ремоделювання міокарда в чоловіків з артеріальною гіпертензією без хронічної хвороби нирок



М. Ю. Колесник

Запорізький державний медичний університет

Мета роботи — визначити інформативність цистатину С як маркера патологічного ремоделювання міокарда при артеріальній гіпертензії (АГ) шляхом вивчення залежності його концентрації від структурного стану, діастолічної функції та деформаційних властивостей лівого шлуночка (ЛШ).

Матеріали і методи. У відкрите нерандомізоване когортне дослідження залучили 276 чоловіків віком від 35 до 65 років з неускладненою АГ із синусовим ритмом до призначення терапії. У групу контролю ввійшли 43 практично здорових чоловіки, зіставні за віком. Критерії незалучення в дослідження: вторинні гіпертензії, ішемічна хвороба серця, природжені та набуті вади серця, кардіоміопатії, хронічні захворювання легень, цукровий діабет 1 типу та 2 типу при інсулінотерапії, активні інфекційні й онкологічні хвороби, фракція викиду ЛШ менше 45%, швидкість клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв за формулою MDRD, наявність патологічних змін у загальному аналізі сечі. Усім учасникам проводили добуве моніторування артеріального тиску (АТ) і трансторакальну ехокардіографію. Деформаційні властивості ЛШ досліджували методом спекл-трекінг ехокардіографії. Концентрацію цистатину С визначали в сироватці крові імунотурбідиметричним методом.

Результати та обговорення. Медіана рівня цистатину С у хворих на АГ становила 0,89 (0,78–0,99) мг/л, а у практично здорових чоловіків — 0,8 (0,7–0,93) мг/л ($p=0,0017$). Підвищення концентрації цистатину С асоціювалося зі збільшенням товщини стінок ЛШ, розміру лівого передсердя, схильністю до концентричної геометрії ремоделювання. Медіана цистатину С була вищою в пацієнтах з діастолічною дисфункцією ЛШ — 0,91 (0,82–1,02) мг/л порівняно з 0,86 (0,77–0,96) мг/л у хворих з нормальними параметрами діастолі (р=0,0043). Виявлено позитивні кореляційні зв'язки між рівнем цистатину С і лінійним розміром лівого передсердя ($r=0,18$; $p=0,003$), товщиною міжшлуночкової перегородки ($r=0,2$; $p=0,0007$) і задньої стінки ЛШ ($r=0,2$; $p=0,0009$). Негативну кореляцію мали швидкість руху медіальної ($r=-0,23$; $p=0,0001$) і латеральної ($r=-0,26$; $p=0,003$) частини фіброзного кільця мітрального клапана. При збільшенні концентрації цистатину С спостерігали погіршення стану поздовжньої та циркулярної деформації міокарда ЛШ. Кореляційний аналіз визначив негативну асоціацію між цистатином С і глобальною поздовжньою деформацією ($r=-0,18$; $p=0,02$), швидкістю ранньої діастолічної деформації ($r=-0,17$; $p=0,03$), базальною циркулярною деформацією ($r=-0,19$; $p=0,01$) та швидкістю деформації ЛШ ($r=-0,17$; $p=0,03$).

Висновки. У чоловіків з АГ без хронічної хвороби нирок виявлено достовірно вищу концентрацію цистатину С в сироватці крові, ніж у практично здорових чоловіків аналогічного віку. Зростання концентрації цистатину С у сироватці крові асоціюється зі збільшенням розміру лівого передсердя, товщини стінок ЛШ, його концентричним ремоделюванням, порушенням діастолічної функції та деформаційних властивостей міокарда ЛШ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, лівий шлуночок, діастолічна функція, деформація міокарда, цистатин С.

Цистатин С — протеїн із молекулярною масою 13 кДа, що належить до сімейства інгібіторів цистеїнових протеаз. Його експресують усі види

ядерних клітин. Він секретується у кров із постійною швидкістю, повністю фільтрується через ниркові клубочки, а потім на 100% реабсорбується тубулярними епітеліальними клітинами, де відбувається його катаболізм. Цистатин С не повертається у кровоплин, тому його концентрація повністю залежить від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). На відміну від креатиніну рівень цистатину С значно менше залежить від статі, раси, віку, дієти та м'язової маси [9]. Ці властивості дають під-

Стаття надійшла до редакції 6 липня 2015 р.

Колесник Михайло Юрійович, к. мед. н., доцент кафедри
E-mail: zsmumk@gmail.com

© М. Ю. Колесник, 2015

стави розглядати цистатин С як більш чутливий та достовірний маркер ураження нирок, ніж креатинін. Останніми роками виявили, що маркер не тільки характеризує функцію нирок, а й слугує незалежним предиктором загальної та серцево-судинної смертності як у хворих із хронічною хворобою нирок, так і без неї [12]. Визначено, що цистатин С має зв'язок із маркерами ураження органів-мішеней при артеріальній гіпертензії (АГ) — гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ), товщиною комплексу «інтима — медія» сонних артерій та мікроальбумінурією [11]. У дослідженні Dallas Heart Study встановлено позитивну кореляцію між концентрацією цистатину С та індексом маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) незалежно від функції нирок [7], що дає змогу розглядати його як універсальний маркер патологічного ураження серця та нирок, зумовленого АГ. Проте асоціація цистатину С зі структурно-функціональним станом серцевого м'яза потребує докладнішого вивчення.

Мета роботи — визначити інформативність цистатину С як маркера патологічного ремоделювання міокарда при артеріальній гіпертензії шляхом вивчення залежності його концентрації від структурного стану, діастолічної функції та деформаційних властивостей лівого шлуночка.

Матеріали і методи

У відкрите нерандомізоване когортне дослідження залучили 276 чоловіків з неускладненою АГ віком у середньому (51 ± 8) років. До критеріїв залучення належали: синусовий ритм, відсутність або нерегулярний прийом антигіпертензивної терапії, письмова інформована згода на участь у дослідженні. Критерії незалучення: вторинні гіпертензії, ішемічна хвороба серця, природжені та набуті вади серця, кардіоміопатії, хронічні захворювання легень, цукровий діабет 1 типу та 2 типу, що потребував інсулінотерапії, гострі інфекції, онкологічні хвороби, фракція викиду (ФВ) ЛШ менше 45 %, ШКФ менше 60 мл/хв за формулою MDRD, наявність патологічних змін у загальному аналізі сечі. Дизайн дослідження погоджено з локальним етичним комітетом. У групу контролю ввійшли 43 практично здорових чоловіків, зіставних за віком.

Усім учасникам проводили стандартне клінічне та лабораторне обстеження згідно з уніфікованим клінічним протоколом «Артеріальна гіпертензія» (наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012). Тричі вимірювали офісний артеріальний тиск (АТ) з усередненням результатів. Добове моніторування АТ здійснювали за допомогою приладу АВРМ-04 (Meditech, Угорщина).

Концентрацію цистатину С в сироватці крові визначали на автоматичному біохімічному аналізаторі Prestige 24i (Tokyo Boeki, Японія) імунотурбидиметричним методом.

Трансторакальну ехокардіоскопію проводили на ультразвуковому сканері MyLab 50 (Esaote, Італія). Оцінювали кінцеводіастолічний (КДР) та кінцевосистолічний (КСР) розміри ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) та задньої стінки (ТЗСЛШ), а також відносну товщину стінок (ВТС) ЛШ і лінійний розмір лівого передсердя (ЛП). ІММЛШ розраховували за формулою Американського товариства ехокардіографії. ВТС ЛШ обчислювали за формулою:

$$\text{ВТС ЛШ} = 2 \cdot \text{ТЗСЛШ} / \text{КДР}.$$

Тип геометрії ЛШ встановлювали на основі ВТС ЛШ та ІММЛШ. При ВТС ЛШ $\leq 0,42$ та ІММЛШ ≤ 115 г/м² геометрію ЛШ вважали нормальною. При ВТС ЛШ $> 0,42$ та ІММЛШ ≤ 115 г/м² діагностували концентричне ремоделювання ЛШ. За наявності гіпертрофії ЛШ виокремлювали її концентричний (ВТС ЛШ $> 0,42$) та ексцентричний (ВТС ЛШ $\leq 0,42$) типи. ФВ ЛШ оцінювали за методом Simpson. Параметри діастолічної функції ЛШ аналізували згідно з рекомендаціями Європейської асоціації ехокардіографії [5]. Вимірювали швидкість кровоплину під час раннього наповнення ЛШ (Е) і систоли передсердь (А) та їх співвідношення (Е/А). Визначали час сповільнення потоку у фазі раннього наповнення ЛШ (DT) і час ізвольомічного розслаблення ЛШ (IVRT). У режимі тканинної доплерехокардіографії досліджували ранню діастолічну швидкість руху септальної та латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана ($e'_{\text{септ}}$ і $e'_{\text{лат}}$). Тиск наповнення ЛШ оцінювали за співвідношенням Е/е'. Нормативним значенням вважали $E/e' < 8$, патологічним > 13 . Якщо показник E/e' був у діапазоні 9–13, то тиск наповнення ЛШ вважали підвищеним.

Для вивчення деформаційних властивостей міокарда ЛШ виконували спекл-трекінг ехокардіографію. Через високі вимоги до якості зображення (чітка візуалізація ендокарда, мінімізація впливу дихальних рухів, залучення всіх сегментів ЛШ у сектор сканування) та необхідність дотримання певних технічних вимог програмного забезпечення (частота кадрів > 70 МГц, наявність синусового ритму, ЧСС спокою менше 70 за 1 хв) аналіз виконано у 177 (64,1 %) учасників дослідження. Здійснювали запис відеокліпів у парастернальній позиції по короткій осі на базальному та апікальному рівнях ЛШ, а також поздовжніх зрізів серця, отриманих з апікального доступу протягом 3 серцевих циклів. Кількісну обробку отриманих зображень здійснювали в режимі off-line за допомогою програмного модуля X-Strain (Esaote, Італія). Вивчали глобальну поздовжню деформацію ЛШ, а також її швидкість у систолу й діастолу, а також систолічні значення циркулярної, радіальної деформації та її швидкість на базальному й апікальному рівні.

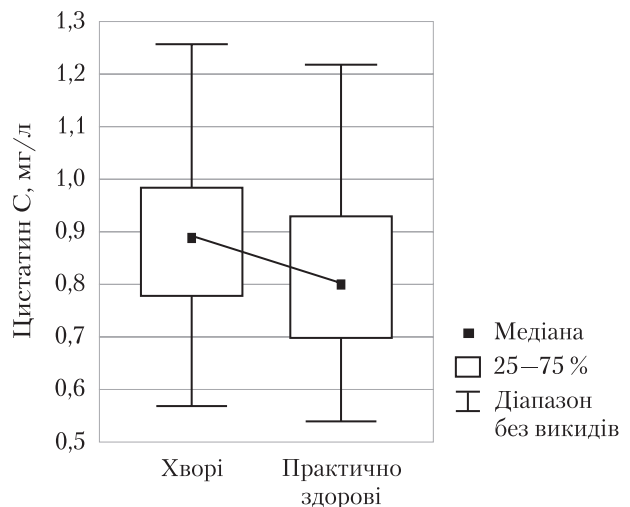
Статистичний аналіз проводили за допомогою програми Statistica 6.0 (Statsoft, США) і SPSS 20.0

(IBM, США). Нормальність розподілу показників встановлювали за критерієм Шапіро – Уїлка. Дані описової статистики подано у вигляді середнього арифметичного і стандартного відхилення або медіани та міжквартильного розмаху залежно від розподілу ознаки. Якісні показники представлені у вигляді абсолютних значень і відсотків. Порівняння кількісних показників проводили за непараметричним критерієм Джонкхієра – Терпстра для визначення тренду, якісних – за критерієм χ^2 . Кореляційний аналіз виконували за допомогою критерію Спірмена. Усі статистичні тести були двобічними, відмінності вважали значущими за $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Медіана рівня цистатину С у хворих на АГ становила 0,89 (0,78–0,99) мг/л, а у практично здорових чоловіків – 0,8 (0,7–0,93) мг/л ($p = 0,0017$, рис. 1), медіана рівня креатиніну – 79 (70–88) і 83 (78–90) мкмоль/л ($p = 0,11$) відповідно при зіставній ШКФ – 91 (82–103) і 96 (83–109) мл/хв відповідно ($p = 0,094$). Тобто цистатин С раніше, ніж ШКФ, указував на ураження нирок у хворих на АГ.

Ми проаналізували основні клінічні характеристики хворих залежно від концентрації цистатину С (табл. 1), за величиною якої пацієнтів розподілили на чотири групи. Хворі з найнижчими концентраціями маркера ($< 0,78$ мг/л) утворили групу першого квартилю, чоловіки із значенням у діапазоні 0,78–0,89 мг/л увійшли до другого квартилю, до



Цистатин С: $KW-H(1; 317) = 9,8482; p = 0,0017$

Рис. 1. Концентрація цистатину С у сироватці крові хворих на АГ та практично здорових чоловіків

третього квартилю зарахували осіб із рівнем від 0,9 до 0,99 мг/л, а до четвертого – зі значенням більше 0,99 мг/л. Виявлено, що зростання рівня цистатину С асоціюється зі збільшенням віку, вмісту креатиніну, глюкози, С-реактивного протеїну та зниженням ШКФ. Встановлено позитивну кореляцію рівня цистатину С із віком ($r = 0,23; p = 0,00008$), концентрацією креатиніну ($r = 0,24; p = 0,00005$) та негативну – зі ШКФ ($r = -0,28; p < 0,0001$).

Т а б л и ц я 1

Клінічна характеристика хворих залежно від концентрації цистатину С (n = 276)

Показник	Перший квартиль ($< 0,78$ мг/л) n = 65	Другий квартиль (0,78–0,89 мг/л) n = 76	Третій квартиль (0,9–0,99 мг/л) n = 71	Четвертий квартиль ($> 0,99$ мг/л) n = 64	p
Вік, роки	50 (45–53)	50 (44–58)	52 (46–57)	55 (48–62)	$< 0,0001$
Курці	28 (44 %)	30 (39 %)	33 (46 %)	21 (33 %)	0,4
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,4 (26,4–31,1)	29,6 (26,2–32,1)	30,7 (26,8–34,1)	29 (26,6–32,2)	0,07
Обвід талії, см	101 ± 10	101 ± 10	105 ± 11	102 ± 11	0,11
АТ, мм рт. ст.					
Офісний систолічний	148 (136–162)	145 (135–157)	143 (133–161)	151 (134–161)	0,69
Офісний діастолічний	97 (84–105)	95 (90–104)	94 (85–103)	96 (88–108)	0,57
Середньодобовий систолічний	140 (132–151)	139 (132–146)	140 (132–151)	142 (132–153)	0,79
Середньодобовий діастолічний	87 (83–95)	89 (81–93)	86 (82–93)	87 (79–94)	0,46
Креатинін, мкмоль/л	77 (69–82)	75 (68–85)	80 (70–90)	84 (75–93)	$< 0,0001$
ШКФ за MDRD, мл/хв	101 (91–113)	101 (88–116)	93 (82–110)	88 (76–99)	$< 0,0001$
Сечова кислота, мкмоль/л	356 (304–415)	352 (303–402)	381 (320–443)	360 (314–428)	0,12
Загальний холестерин, ммоль/л	5,80 ± 1,19	6,00 ± 1,25	5,90 ± 1,14	6,00 ± 1,36	0,29
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,10 ± 1,21	4,2 ± 1,1	4,1 ± 1,0	4,10 ± 1,29	0,93
Глюкоза плазми, ммоль/л	5,1 (4,8–5,8)	5,2 (4,8–6)	5,5 (5,1–6,0)	5,7 (5,1–6,2)	0,001
С-реактивний протеїн, мг/л	1,2 (0,8–2,1)	1,1 (0,7–1,6)	1,7 (0,9–3,4)	1,5 (0,8–3,0)	0,04

Т а б л и ц я 2

Структурно-функціональний стан міокарда ЛШ залежно від концентрації цистатину С (n = 276)

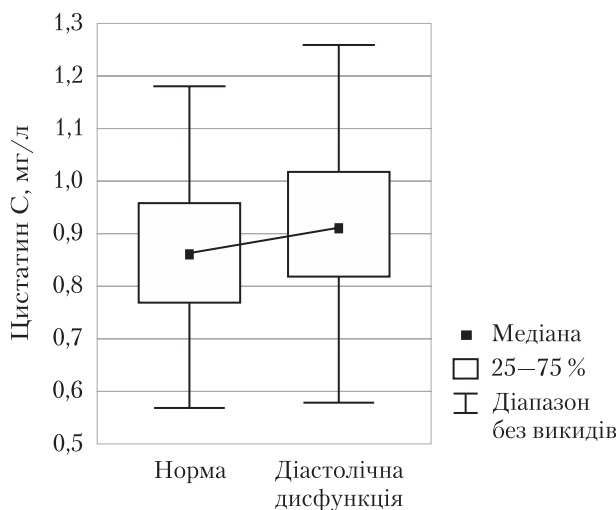
Показник	Перший квартиль (< 0,78 мг/л) n = 65	Другий квартиль (0,78–0,89 мг/л) n = 76	Третій квартиль (0,9–0,99 мг/л) n = 71	Четвертий квартиль (> 0,99 мг/л) n = 64	p (для тренду)
Лінійний розмір ЛП, см	4,17 ± 0,54	4,18 ± 0,42	4,38 ± 0,55	4,41 ± 0,56	0,03
КДР, см	5,24 ± 0,48	5,17 ± 0,46	5,13 ± 0,52	5,16 ± 0,51	0,34
ТМШП, см	1,12 (0,99–1,31)	1,19 (1,04–1,30)	1,18 (1,05–1,37)	1,24 (1,09–1,41)	0,02
ТЗСЛШ, см	1,03 (0,89–1,2)	1,01 (0,9–1,18)	1,11 (0,97–1,21)	1,13 (0,94–1,29)	0,006
ІММЛШ, г/м ²	129 (103–147)	124 (103–148)	125 (108–150)	135 (112–160)	0,089
ВТС	0,42 (0,37–0,46)	0,41 (0,36–0,47)	0,43 (0,38–0,49)	0,45 (0,37–0,52)	0,04
ФВ ЛШ, %	72 (66–77)	71 (65–75)	69 (64–74)	68 (64–75)	0,064
Е, м/с	0,62 ± 0,14	0,59 ± 0,14	0,58 ± 0,13	0,56 ± 0,14	0,015
А, м/с	0,62 (0,56–0,68)	0,59 (0,55–0,68)	0,62 (0,53–0,74)	0,64 (0,55–0,73)	0,25
Е/А	1,03 (0,85–1,18)	0,96 (0,74–1,20)	0,85 (0,73–1,10)	0,92 (0,67–1,07)	0,002
DT, мс	189 (172–212)	194 (164–228)	191 (172–236)	188 (174–238)	0,13
IVRT, мс	87 (74–102)	88 (73–99)	89 (76–102)	89 (78–104)	0,16
e _{септ} см/с	8,4 (6,9–10,2)	7,55 (6,15–9,30)	7 (5,9–9,5)	6,7 (5,4–8,4)	< 0,0001
e _{лат} см/с	11,1 (9,7–12,8)	10,4 (8,8–13,6)	10 (8,3–12,3)	9,4 (6,8–11,3)	< 0,0001
Е/е' _{септ} спокою	7,3 (6,4–8,3)	7,6 (6,3–8,3)	7,6 (6,3–9,0)	8,4 (6,4–9,7)	0,068
Е/е' _{лат} спокою	5,6 (4,8–6,6)	5,2 (4,7–6,1)	5,4 (4,6–6,7)	6,1 (5,2–7,3)	0,04

Підвищення концентрації цистатину С асоціювалося зі збільшенням розміру ЛП й товщини стінок ЛШ, схильністю до концентричної геометрії ремоделювання. Відзначено порушення показників діастолічної функції ЛШ, зокрема зниження швидкості кровоплину, руху медіальної і латеральної частини фіброзного кільця під час раннього наповнення ЛШ, вірогідне зростання співвідношення Е/е' – неінвазивного маркера тиску напо-

внення ЛШ (табл. 2). Медіана рівня цистатину С була вищою в пацієнтів із діастолічною дисфункцією ЛШ – 0,91 (0,82–1,02) мг/л порівняно з 0,86 (0,77–0,96) мг/л (p = 0,0043, рис. 2). Виявлено позитивні кореляційні зв'язки між рівнем цистатину С і лінійним розміром ЛП (r = 0,18; p = 0,003), ТМШП (r = 0,2; p = 0,0007) і ТЗСЛШ (r = 0,2; p = 0,0009). Негативну кореляцію мали швидкість руху медіальної (r = -0,23; p = 0,0001) і латеральної (r = -0,26; p = 0,003) частини фіброзного кільця мітрального клапана.

Порушення деформаційних властивостей міокарда ЛШ було значнішим у пацієнтів з високим рівнем цистатину С (табл. 3), зокрема поздовжнього та циркулярного компонента деформації. Ми встановили достовірне зниження показників глобальної поздовжньої деформації та швидкості ранньої діастолічної деформації ЛШ. Циркулярна деформація погіршувалася на рівні базальних сегментів ЛШ. Кореляційний аналіз показав негативну асоціацію між цистатином С і глобальною поздовжньою деформацією (r = -0,18; p = 0,02), швидкістю ранньої діастолічної деформації (r = -0,17; p = 0,03), базальною циркулярною деформацією (r = -0,19; p = 0,01) та швидкістю деформації ЛШ (r = -0,17; p = 0,03).

Таким чином, за результатами дослідження, цистатин С мав інформативну цінність при АГ навіть за відсутності ознак хронічної хвороби нирок (стійке зниження ШКФ менше 60 мл/хв протягом трьох місяців). Рівні маркера в пацієнтів з АГ вия-



Цистатин С: KW-H(1; 276) = 8,1734; p = 0,0043

Рис. 2. Концентрація цистатину С залежно від стану діастолічної функції ЛШ

Т а б л и ц я 3

Деформаційні властивості міокарда ЛШЗ залежно від концентрації цистатину С (n = 276)

Показник	Перший квартиль (< 0,78 мг/л) n = 65	Другий квартиль (0,78–0,89 мг/л) n = 76	Третій квартиль (0,9–0,99 мг/л) n = 71	Четвертий квартиль (> 0,99 мг/л) n = 64	p (для тренду)
Глобальна поздовжня деформація ЛШЗ, %	-16,60 ± 2,15	-15,60 ± 1,91	-16,30 ± 2,43	-14,90 ± 2,55	0,015
Швидкість глобальної поздовжньої деформація у систолу ЛШЗ, с ⁻¹	0,95 (0,88–1,03)	0,92 (0,84–1,04)	0,96 (0,87–1,08)	0,92 (0,78–0,98)	0,21
Швидкість глобальної поздовжньої деформація у ранню діастолу ЛШЗ, с ⁻¹	0,93 (0,85–1,16)	0,86 (0,7–1)	0,92 (0,73–1,13)	0,83 (0,64–1,03)	0,028
Базальна циркулярна деформація ЛШЗ, %	-19,9 ± 4,3	-18,8 ± 4,5	-18,4 ± 3,8	-17,2 ± 4,3	0,007
Швидкість базальної циркулярної деформації ЛШЗ, с ⁻¹	1,4 (1,19–1,61)	1,24 (1,08–1,47)	1,31 (1,13–1,48)	1,16 (1,04–1,41)	0,01
Базальна радіальна деформація ЛШЗ, %	23,3 (18,1–31,9)	24,3 (18,5–31,9)	26,2 (19,4–31,7)	25,9 (14,3–33,0)	0,7
Швидкість базальної радіальної деформації ЛШЗ, с ⁻¹	2,03 (1,7–2,23)	1,93 (1,56–2,25)	1,85 (1,65–2,08)	1,8 (1,47–2,22)	0,19
Апікальна циркулярна деформація ЛШЗ, %	-28,2 (22,9–33,3)	-27,8 (24,5–34,2)	-29,3 (23,1–34,7)	-26,9 (23,6–31,5)	0,85
Апікальний циркулярної швидкість деформації ЛШЗ, с ⁻¹	1,65 (1,37–2,10)	1,81 (1,44–2,18)	1,75 (1,45–2,25)	1,66 (1,36–1,98)	0,73
Апікальний радіальна деформація ЛШЗ, %	22,1 (17,3–30,4)	24,9 (18,9–32,7)	22,5 (18,3–30,3)	22,8 (14,5–29,7)	0,61
Швидкість апікальної радіальної деформації ЛШЗ, с ⁻¹	1,56 (1,33–1,85)	1,58 (1,18–1,99)	1,4 (1,20–1,68)	1,56 (1,29–1,79)	0,39

вилися достовірно вищими, ніж у здорових осіб аналогічного віку. Цистатин С в умовах АГ може як відображати початкове ураження нирок, так і характеризувати важкість ураження міокарда, оскільки є медіатором ремодельовання екстрацелюлярного матриксу. Серед протеолітичних ферментів, що беруть участь у деградації колагену, найбільш досліджені представники сімейства матриксних металопротеїназ і серинових протеїназ. Проте в цьому процесі важливу роль також відіграють катепсини — цистеїнові протеїнази лізосомального походження. Окремі катепсини можуть вивільнятися в інтерстиціальний простір, де виявляють колагенолітичні та еластинолітичні властивості [2]. Активність катепсинів контролюється їх інгібіторами — цистатинами. Порушення балансу системи катепсини/цистатини призводить до структурної перебудови екстрацелюлярного матриксу та розвитку міокардіального фіброзу. Цистатин С — ендогенний інгібітор катепсину В, що призводить до накопичення колагену I/III типу та фібронектину. У клініко-експериментальному дослідженні X. Cheng та співавторів експресія мРНК цистатину С була на 50 % вищою в гіпертензивних сіль-чутливих щурів лінії Dahl, ніж у нормотензивних тварин [1]. У пацієнтів із АГ та гіпер-

трофією ЛШЗ експресія була на 68 % вищою, ніж у групі контролю. Тісна асоціація маркера з АГ виявлена в реєстрі National Health and Nutrition Examination Survey [10]. Вірогідність гіпертензії була вдвічі вищою в групі четвертого квартилю цистатину С порівняно з першим квартилем в осіб без хронічної хвороби нирок. У дослідженні S. Ordu та співавторів маркер слугував незалежним предиктором недостатнього нічного зниження АТ [6]. В Dallas Heart Study встановлено, що цистатин С має кореляцію із ІММЛШЗ, концентричним типом геометрії та товщиною стінок ЛШЗ. Високий рівень маркера в цьому дослідженні асоціювався із чоловічою статтю, наявністю АГ та призначенням антигіпертензивної терапії. Цистатин С зберігав асоціацію із концентричним типом ремодельовання ЛШЗ навіть із поправкою на ШКФ [7]. У дослідженні M. Prats та співавторів цистатин С був незалежним предиктором ІММЛШЗ за даними логістичного регресійного аналізу [8]. Прогресування міокардіального фіброзу, що відбувається на тлі високої активності цистатину С, позначається насамперед на стані діастолічної функції ЛШЗ. За результатами нашої роботи, при збільшенні концентрації цистатину С фіксується погіршення практично всіх параметрів діастолі. У Cardiovas-

cular Health Study цистатин С був незалежним предиктором розвитку діастолічної серцевої недостатності [4].

Ми вперше дослідили стан деформаційних властивостей міокарда ЛШ при АГ залежно від рівня цистатину С. У хворих із найвищою його концентрацією в сироватці крові виявлено найбільш виражені порушення циркулярного та поздовжнього компонента деформації. При цьому ФВ ЛШ залишалася в межах нормативних значень, що свідчить про недостатню її інформативність щодо стану систолічної функції ЛШ у хворих з АГ. Зниження поздовжньої деформації ЛШ може бути відображенням розвитку міокардіального фіброзу. Раніше S. Kang та співавтори описали наявність кореляції між тканинним інгібітором матриксної металопротеїнази-1 і глобальною поздовжньою деформацією у пацієнтів з АГ [3]. За даними нашої роботи, цистатин С мав кореляцій-

ний зв'язок як із поздовжнім, так і з циркулярним компонентом деформації міокарда. Представлені результати дають підставу вважати, що інгібітор катепсину В цистатин С не лише відображає функціональний стан нирок, а й характеризує важкість ураження міокарда ЛШ при АГ.

Висновки

У чоловіків з артеріальною гіпертензією без хронічної хвороби нирок виявлено достовірно вищі концентрації цистатину С в сироватці крові, ніж у практично здорових чоловіків аналогічного віку.

Зростання концентрації цистатину С у сироватці крові асоціюється зі збільшенням розміру лівого передсердя, товщини стінок лівого шлуночка, його концентричним ремоделюванням, порушенням діастолічної функції та деформаційних властивостей міокарда лівого шлуночка.

Література

1. Cheng X.W., Obata K., Kuzuya M. et al. Elastolytic cathepsin induction/activation system exists in myocardium and is upregulated in hypertensive heart ailure // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 48 (5). – P. 979–987.
2. Díez J. Altered degradation of extracellular matrix in myocardial remodelling: the growing role of cathepsins and cystatins // *Cardiovasc. Res.* – 2010. – Vol. 87 (4). – P. 591–592.
3. Kang S.J., Lim H.S., Choi B.J. et al. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 21 (8). – P. 907–911.
4. Moran A., Katz R., Smith N.L. et al. Cystatin C concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure // *J. Card. Fail.* – 2008. – Vol. 14 (1). – P. 19–26.
5. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 10. – P. 165–193.
6. Ordu S., Ozhan H., Alemdar R. et al. Cystatin C levels in patients with dipper and nondipper hypertension // *J. Investig. Med.* – 2012. – Vol. 60 (4). – P. 676–679.
7. Patel P.C., Ayers C.R., Murphy S.A. et al. Association of cystatin C with left ventricular structure and function: the Dallas Heart Study // *Circ. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 2 (2). – P. 98–104.
8. Prats M., Font R., Bardají A. et al. Cystatin C and cardiac hypertrophy in primary hypertension // *Blood. Press.* – 2010. – Vol. 19 (1). – P. 20–25.
9. Salgado J.V., Souza F.L., Salgado B.J. et al. How to understand the association between cystatin C levels and cardiovascular disease: Imbalance, counterbalance, or consequence? // *J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62 (6). – P. 331–335.
10. Shankar A., Teppala S. Relationship between serum cystatin C and hypertension among US adults without clinically recognized chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2011. – Vol. 5 (5). – P. 378–384.
11. Skaksa A., Klimek E., Wizner B. et al. Kidney function and thickness of carotid intima-media complex in patients with treated arterial hypertension // *Blood Press.* – 2007. – Vol. 16 (6). – P. 367–374.
12. Taglieri N., Koenig W., Kaski J.C. Cystatin C and cardiovascular risk // *Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 55 (11). – P. 1932–1943.

Цистатин С как маркер ремоделирования миокарда у мужчин с артериальной гипертензией без хронической болезни почек

М. Ю. Колесник

Запорожский государственный медицинский университет

Цель работы — определить информативность цистатина С как маркера патологического ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии (АГ) на основании изучения зависимости его концентрации от структурного состояния, диастоліческой функции и деформационных свойств левого желудочка (ЛЖ).

Материалы и методы. В открытое нерандомизированное когортное исследование включено 274 мужчин в возрасте от 35 до 65 лет с неосложненной АГ с синусовым ритмом до назначения терапии. Группу контроля составили 43 практически

здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту. Критериями исключения были вторичные гипертензии, ишемическая болезнь сердца, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, хронические заболевания легких, сахарный диабет 1 типа и 2 типа при инсулинотерапии, активные инфекционные и онкологические болезни, фракция выброса ЛЖ менее 45%, скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин по формуле MDRD, наличие патологических изменений в общем анализе мочи. Всем участникам исследования проводили суточное мониторирование артериального давления (АД) и трансторакальную эхокардиографию. Деформационные свойства ЛЖ исследовали методом спекл-трекинг эхокардиографии. Концентрацию цистатина С определяли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом.

Результаты и обсуждение. Медиана уровня цистатина С у больных АГ составила 0,89 (0,78–0,99) мг/л, а у практически здоровых мужчин – 0,8 (0,7–0,93) мг/л ($p = 0,0017$). Рост концентрации цистатина С ассоциировался с увеличением толщины стенок ЛЖ, размера левого предсердия, склонностью к концентрической геометрии ремоделирования. Медиана цистатина С была выше у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ – 0,91 (0,82–1,02) мг/л по сравнению с 0,86 (0,77–0,96) мг/л у больных с нормальными параметрами диастолы ($p = 0,0043$). Выявлены положительные корреляционные связи между цистатином С и линейным размером левого предсердия ($r = 0,18$; $p = 0,003$), толщиной межжелудочковой перегородки ($r = 0,2$; $p = 0,0007$) и задней стенки ЛЖ ($r = 0,2$; $p = 0,0009$). Отрицательную корреляцию имели скорость движения медиальной ($r = -0,23$; $p = 0,0001$) и латеральной ($r = -0,26$; $p = 0,003$) части фиброзного кольца митрального клапана. При увеличении концентрации цистатина С наблюдали ухудшение состояния продольной и циркулярной деформации миокарда ЛЖ. Корреляционный анализ определил негативную ассоциацию между цистатином С и глобальной продольной деформацией ($r = -0,18$; $p = 0,02$), скоростью ранней диастолической деформации ($r = -0,17$; $p = 0,03$), базальной циркулярной деформацией ($r = -0,19$; $p = 0,01$) и скоростью деформации ЛЖ ($r = -0,17$; $p = 0,03$).

Выводы. У мужчин с АГ без хронической болезни почек выявлена достоверно более высокая концентрация цистатина С в сыворотке крови по сравнению с практически здоровыми мужчинами того же возраста. Увеличение концентрации цистатина С в сыворотке крови у мужчин с АГ без хронической болезни почек ассоциируется с увеличением размера левого предсердия, толщины стенок ЛЖ, его концентрическим ремоделированием, нарушением диастолической функции и деформационных свойств миокарда ЛЖ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, левый желудочек, диастолическая функция, деформация миокарда, цистатин С.

Cystatin C as marker of myocardial remodeling in hypertensive males without chronic kidney disease

M. Yu. Kolesnyk

Zaporizhzhia State Medical University

The aim – to estimate the diagnostic accuracy of cystatin C as marker of cardiac remodeling in males with arterial hypertension (AH) by evaluation of the correlation between its serum concentration and cardiac structure, left ventricle (LV) diastolic function and deformation properties.

Materials and methods. The open non-randomized cohort study included 274 males with uncomplicated AH aged from 35 to 65 years with sinus rhythm before treatment. The control group consisted of 43 healthy males of similar age. The exclusion criteria were secondary hypertension, coronary heart disease, congenital and acquired valve disorders, cardiomyopathies, chronic lung diseases, type 1 diabetes mellitus and type 2 diabetes mellitus on insulin therapy, active infectious and oncologic diseases, LV ejection fraction less than 45%, glomerular filtration rate less than 60 ml/min by MDRD, presence of pathological findings in urinalysis. Ambulatory blood pressure monitoring and transthoracic echocardiography were performed to all participants. The LV deformation properties were investigated by speckle tracking echocardiography. Cystatin C concentration was determined in serum by immunoturbidimetric method.

Results and discussion. The median of cystatin C was 0.89 (0.78–0.99) mg/L in patients with AH and 0.8 (0.7–0.93) mg/L in healthy individuals ($p = 0.0017$). Elevation of cystatin C was associated with an increase of LV wall thickness, the left atrium size, a tendency to concentric geometry remodeling. Median of cystatin C was 0.91 (0.82–1.02) mg/L in patients with LV diastolic dysfunction compared to 0.86 (0.77–0.96) mg/L in patients with normal diastole ($p = 0.0043$). The positive correlation was found between cystatin C and the linear size of the left atrium ($r = 0.18$; $p = 0.003$), interventricular septum thickness ($r = 0.2$; $p = 0.0007$) and LV posterior wall ($r = 0.2$; $p = 0.0009$). The negative correlation was identified with medial ($r = -0.23$; $p = 0.0001$) and lateral ($r = -0.26$; $p = 0.003$) mitral annulus early diastolic velocity. Increasing of cystatin C was associated with deterioration of the LV longitudinal and circular deformation. Correlation analysis identified a negative association between cystatin C and LV global longitudinal strain ($r = -0.18$; $p = 0.02$), early diastolic strain rate ($r = -0.17$; $p = 0.03$), basal circular strain ($r = -0.19$; $p = 0.01$) and strain rate ($r = -0.17$; $p = 0.03$).

Conclusions. Increased cystatin C level in blood serum is detected in hypertensive males without kidney disorders comparing to healthy individuals. High levels of cystatin C are associated with increase of LV wall thickness, left atrium size and deterioration of LV diastolic function and deformation properties.

Key words: arterial hypertension, left ventricular, diastolic function, myocardial deformation, cystatin C.