

В.В. Сиволап<sup>1</sup>, Н.В. Туманська<sup>1</sup>, А.О. Попович<sup>2</sup>, Л.М. Поліщук<sup>3</sup>

## Рівень цистатину С та NT-pro-BNP у хворих на хронічну серцеву недостатність залежно від внутрішньоміокардіального напруження лівого шлуночка

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет,<sup>2</sup>Центр невідкладної та швидкої допомоги, м. Запоріжжя,<sup>3</sup>Багатопрофільна лікарня «Віта Центр», м. Запоріжжя**Ключові слова:** цистатин, хронічна серцева недостатність, лівий шлуночок, NT-pro-BNP, кореляційні зв'язки.

Наведено відомості про зміни вмісту маркерів цистатину С і NT-pro-BNP у сироватці 111 хворих на серцеву недостатність ішемічного генезу залежно від рівня внутрішньоміокардіального напруження лівого шлуночка. Показано вірогідне зростання вмісту цистатину С і NT-pro-BNP у сироватці зі збільшенням внутрішньоміокардіального напруження лівого шлуночка.

### Уровень цистатина С и NT-pro-BNP у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от внутримиекардиального напряжения левого желудочка

В.В. Сыволап, Н.В. Туманская, А.А. Попович, Л.М. Полищук

Приведены данные об изменении содержания маркеров цистатина С и NT-pro-BNP в сыворотке у 111 больных сердечной недостаточностью ишемического генеза в зависимости от величины внутримиекардиального напряжения левого желудочка. Показано достоверное увеличение содержания цистатина С и NT-pro-BNP в сыворотке по мере увеличения внутримиекардиального напряжения левого желудочка.

**Ключевые слова:** цистатин, хроническая сердечная недостаточность, левый желудочек, NT-pro-BNP, корреляционные связи.**Патология.** – 2012. – №3 (26). – С. 68–70

### Dependence of Cystatin C and NT-pro-BNP levels on intramyocardial tension of the left ventricle in patients with chronic heart failure

V.V. Syvolap, N.V. Tumanskaya, A.A. Popovych, L.M. Polyschuk

This article demonstrates the changes of markers of Cystatin C and NT-pro-BNP content in serum of 111 patients with heart failure of ischemic genesis depending on the rate of intramyocardial tension of the left ventricle. It is shown significant increase Cystatin C and NT-pro-BNP levels blood serum takes place as intramyocardial tension of the left ventricle.

**Key words:** Cystatin C, chronic heart failure, left ventricle, NT-pro-BNP, correlation connections.**Pathologia.** 2012; №3 (26): 68–70

В останні роки для ранньої діагностики хронічної серцевої недостатності (ХСН) і оцінки її прогнозу запропоновано низку біомаркерів, таких як В-натрійуретичний пептид (BNP) та його аміно-кінцевий попередник NT-pro-BNP, цистатин С, галектін-3, апелін, еритропоетин [1,12], з яких Європейським товариством кардіологів з 2001 року рекомендовано до застосування в клінічній практиці тільки В-натрійуретичний пептид [7]. Інтенсивно вивчають можливості практичного застосування цистатину С. Цистатин С людини (англ. Cystatin C, CST3, Cystatin C, Gamma-trace) – ендогенний інгібітор цистеїнових протеаз сімейства катепсинів і сімейства С13 легумін-подібних протеаз, що виділяються клітинами з лізосом у позаклітинний матрикс, синтезується і секретується всіма клітинами людського організму, що мають ядра [8,10]. Цистатин С поступає в кров, його рівень у плазмі крові визначається трьома основними методами: імуноферментним (ELISA), імунотурбідиметричним (PETA) та імунонефелометричним (PENIA). За результатами ряду досліджень, кількість яких постійно збільшується, цистатин С розглядають як важливий предиктор серцево-судинних подій, частоти виникнення серцевої недостатності та смертності від будь-яких причин у більшості етнічних груп, незалежно від віку, статі,

м'язової маси, рівня креатиніну й швидкості клубочкової фільтрації [3,5,6,11].

Існують дані щодо лінійного зв'язку рівня сироваткового цистатину С з випадками систолічної серцевої недостатності, найвищий рівень концентрації цистатину С асоціювався з розвитком тяжкої систолічної серцевої недостатності [4]. Відповідно до даних, отриманих Р.С. Patel [2], високий рівень цистатину С пов'язаний також з підвищеною масою міокарда та концентричною гіпертрофією лівого шлуночка. Зв'язок між концентрацією цистатину С і систолічною серцевою недостатністю може припускати потенційну кореляцію між рівнем цього біомаркера і дифузними захворюваннями судин, а також ризиком ішемічної хвороби серця [9].

#### Мета роботи

Вивчення вмісту цистатину С й еталонного маркера NT-pro-BNP залежно від внутрішньоміокардіального напруження лівого шлуночка у хворих на ХСН ішемічного генезу.

#### Пацієнти і методи дослідження

У дослідження залучені 111 хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу I-IV ФК (класифікація NYHA) [ESC Guidelines, 2008] віком від 39 до 83 років (середній вік 63,38±1,08 років), 72,97 % чоловіків

та 27,03 % жінок. Групи розподілились таким чином: у 32 пацієнтів (28,83 %) внутрішньоміокардіальне напруження лівого шлуночка було більше 240 дін/см<sup>2</sup>, у 79 хворих (71,17 %) – менше 240 дін/см<sup>2</sup>. Контрольну групу склали 28 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

Вміст цистатину С і NT-pro-BNP в сироватці крові визначали імуноферментним методом. Кількісні дослідження вмісту NT-pro-BNP та цистатину С в сироватці крові проводили з використанням наборів реактивів Biomedica (Austria) і BioVendor (Czech Republic) на імуноферментному мікропланшетному аналізаторі «Дигискан 400» при довжині хвилі 450 нм у Центральній науково-дослідній лабораторії Запорізького державного медичного університету. Структурно-геометричні й функціональні показники серця (товщини стінок шлуночків, кінцево-діастолічний (КДР) та кінцево-систоличний розмір (КСР), довга, коротка вісь та площа правого і лівого шлуночків у фазу систоли та діастолі, товщина міжшлуночкової перетинки (МШП), довга вісь, коротка вісь і площа правого і лівого передсердя у фазу систоли та діастолі, кінцевий діастолічний і систолічний об'єм ЛШ (КСО, КДО), фракцію викиду (ФВ ЛШ), показник передньо-заднього скорочення ЛШ, максимальна, середня швидкість і час сповільнення транстрикуспідального і трансітрального потоку раннього діастолічного наповнення і в період передсердної систоли, максимальна швидкість, час прискорення і вигнання транспульмонального потоку) вивчали в М-модальному, секторальному, доплерівському постійно-хвильовому і імпульсно-хвильовому режимах за загальноприйнятою методикою [Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al., 2005] на апаратах Philips En Visor (США), Aloka 630 (Японія) датчиком 2–4 мГц. На основі отриманих даних розраховували наступні показники за загальноприйнятими формулами: середній тиск у легеневій артерії (СТЛА), тиск заклинювання легеневих капілярів (ТЗЛК), загальний периферичний судинний опір (ЗПСО), внутрішньоміокардіальне напруження (ВМН), маса й індекс маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ, ІММЛШ), індекс кінцевого діастолічного і систолічного об'єму (ІКДО, ІКСО), кінцево-систоличний індекс скорочення міокарда (ІСМ), фракції спорожнення ЛП (ФСЛП).

Отримані кількісні дані оброблено методами варіаційної статистики на персональному комп'ютері з використанням ліцензійного пакету програм «Statistica» (version 6.1, Stat Soft Inc, США, № ліцензії АХХR712D833214SAN5). Достовірними відмінності вважали за умови  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Вміст цистатину С і NT-pro-BNP у хворих на ХСН з ВМН менше 240 дін/см<sup>2</sup>. При аналізі показників вмісту цистатину С і NT-pro-BNP у сироватці крові хворих на ХСН з ВМН менше за 240 дін/см<sup>2</sup> виявлено збільшення вмісту цистатину С на 82,29% ( $p < 0,05$ ), NT-pro-BNP – на 200,97% ( $p < 0,05$ ) порівняно з відповідними показниками у пацієнтів групи контролю.

У хворих на ХСН з ВМН менше 240 дін/см<sup>2</sup> вміст

цистатину С у сироватці крові має достовірні позитивні кореляційні зв'язки з такими показниками: вмістом NT-pro-BNP ( $r=0,93$ ), довгою ( $r=0,82$ ) і короткою ( $r=0,81$ ) віссю ПШ в систолу, площею ПШ в систолу ( $r=0,85$ ), довгою віссю ( $r=0,77$ ) і площею ( $r=0,81$ ) ПШ в діастолу, довгою ( $r=0,79$ ) і короткою ( $r=0,72$ ) віссю ПП в систолу, площею ПП в систолу ( $r=0,78$ ), довгою віссю ( $r=0,84$ ) і площею ( $r=0,82$ ) ПП в діастолу, КСР ПШ ( $r=0,71$ ), КДР ПШ ( $r=0,72$ ), систолічним ( $r=0,68$ ) і діастолічним ( $r=0,69$ ) розміром ЛП, КДР ЛШ ( $r=0,89$ ), КСР ЛШ ( $r=0,89$ ), товщиною ЗСЛШ в фазу систоли ( $r=0,53$ ), товщиною ЗСЛШ в фазу діастолі ( $r=0,39$ ), товщиною МШП в фазу систоли ( $r=0,41$ ), товщиною МШП в фазу діастолі ( $r=0,36$ ), КДО ЛШ ( $r=0,91$ ), КСО ЛШ ( $r=0,92$ ), ІКДО ЛШ ( $r=0,84$ ), ІКСО ЛШ ( $r=0,89$ ), ММЛШ ( $r=0,72$ ), ІММЛШ ( $r=0,69$ ), ТЗЛК ( $r=0,57$ ), СТЛА ( $r=0,47$ ), ФК ( $r=0,79$ ) і стадією ХСН ( $r=0,62$ ).

У хворих на ХСН із ВМН менше за 240 дін/см<sup>2</sup> вміст цистатину С у сироватці мав достовірні негативні кореляційні зв'язки з ФВ ЛШ ( $r=-0,82$ ), показником передньо-заднього укорочення ЛШ ( $r=-0,57$ ), максимальною ( $r=-0,39$ ) і середньою ( $r=-0,51$ ) швидкістю трансітрального потоку у фазу раннього наповнення, максимальною ( $r=-0,53$ ) і середньою ( $r=-0,47$ ) швидкістю трансітрального потоку під час систоли ЛП, максимальною ( $r=-0,63$ ) і середньою ( $r=-0,69$ ) швидкістю транстрикуспідального потоку у фазу раннього наповнення, максимальною ( $r=-0,37$ ) і середньою ( $r=-0,46$ ) швидкістю транстрикуспідального потоку під час систоли передсердь, максимальною швидкістю транспульмонального потоку ( $r=-0,37$ ), часом вигнання в ЛА ( $r=-0,42$ ), часом прискорення потоку вигнання в ЛА ( $r=-0,62$ ), ФСЛП ( $r=-0,43$ ), ІСМ ( $r=-0,69$ ).

Мають місце достовірні позитивні кореляційні зв'язки у хворих на ХСН з ВМН менше за 240 дін/см<sup>2</sup> між вмістом NT-pro-BNP і вмістом цистатину С ( $r=0,93$ ), довгою ( $r=0,81$ ) і короткою ( $r=0,74$ ) віссю ПШ в систолу, площею ПШ в систолу ( $r=0,84$ ), довгою ( $r=0,74$ ) і короткою ( $r=0,74$ ) віссю ПШ в діастолу, площею ПШ в діастолу ( $r=0,81$ ), довгою ( $r=0,69$ ) і короткою ( $r=0,65$ ) віссю ПП в систолу, площею ПП в систолу ( $r=0,69$ ), довгою ( $r=0,75$ ) і короткою ( $r=0,75$ ) віссю ПП в діастолу, площею ПП в діастолу ( $r=0,79$ ), КДР ПШ ( $r=0,72$ ), КСР ПШ ( $r=0,57$ ), діастолічним ( $r=0,55$ ) і систолічним ( $r=0,51$ ) розміром ЛП, КДР ЛШ ( $r=0,85$ ), КСР ЛШ ( $r=0,84$ ), товщиною ЗСЛШ у фазу систоли ( $r=0,41$ ) і фазу діастолі ( $r=0,32$ ), товщиною МШП у фазу систоли ( $r=0,25$ ) і фазу діастолі ( $r=0,26$ ), КДО ЛШ ( $r=0,89$ ), КСО ЛШ ( $r=0,91$ ), ІКДО ЛШ ( $r=0,83$ ), ІКСО ЛШ ( $r=0,86$ ), ММЛШ ( $r=0,66$ ), ІММЛШ ( $r=0,61$ ), СТЛА ( $r=0,42$ ), ТЗЛК ( $r=0,38$ ), ВМН ( $r=0,45$ ), ФК ( $r=0,69$ ) і стадією ХСН ( $r=0,48$ ).

У хворих на ХСН з ВМН менше за 240 дін/см<sup>2</sup> вміст NT-pro-BNP має достовірні негативні кореляційні зв'язки з ФВ ЛШ ( $r=-0,71$ ), показником передньо-заднього скорочення ЛШ ( $r=-0,47$ ), максимальною ( $r=-0,25$ ) і середньою ( $r=-0,35$ ) швидкістю трансітрального потоку у фазу раннього наповнення, максимальною ( $r=-0,35$ ) і середньою ( $r=-0,33$ ) швидкістю трансітрального потоку

під час систоли ЛП, максимальною ( $r=-0,58$ ) і середньою ( $r=-0,58$ ) швидкістю транстрикуспідального потоку у фазу раннього наповнення, максимальною ( $r=-0,35$ ) і середньою ( $r=-0,41$ ) швидкістю транстрикуспідального потоку під час систоли передсердь, максимальною швидкістю транспульмонального потоку ( $r=-0,24$ ), часом вигнання в ЛА ( $r=-0,27$ ), часом прискорення потоку вигнання в ЛА ( $r=-0,53$ ), ІСМ ( $r=-0,57$ ).

Вміст цистатину С і NT-pro-BNP у хворих на ХСН із ВМН більше за 240 дін/см<sup>2</sup>. Аналіз показників вмісту цистатину С і NT-pro-BNP у сироватці крові хворих на ХСН із ВМН понад 240 дін/см<sup>2</sup> виявив зростання вмісту цистатину С і NT-pro-BNP на 131,45% ( $p<0,05$ ) і на 429,57% ( $p<0,05$ ) порівняно з показниками пацієнтів групи контролю; на 26,97% ( $p<0,05$ ) і на 75,95% ( $p<0,05$ ) порівняно з аналогічними показниками у хворих на ХСН з ВМН менше за 240 дін/см<sup>2</sup>.

У хворих на ХСН з ВМН більше 240 дін/см<sup>2</sup> вміст цистатину С у сироватці крові має достовірні позитивні кореляційні зв'язки з такими показниками: вмістом NT-pro-BNP ( $r=0,77$ ), довгою ( $r=0,49$ ) і короткою ( $r=0,41$ ) віссю ПШ в систолу, площею ПШ в систолу ( $r=0,47$ ), довгою ( $r=0,53$ ) і короткою ( $r=0,52$ ) віссю ПШ в діастолу, площею ПШ в діастолу ( $r=0,51$ ), довгою ( $r=0,51$ ) і короткою ( $r=0,52$ ) віссю ПП в систолу, площею ПП в систолу ( $r=0,53$ ), довгою ( $r=0,59$ ) і короткою ( $r=0,47$ ) віссю ПП в діастолу, площею ПП в діастолу ( $r=0,59$ ), КСР ПШ ( $r=0,54$ ), КДР ПШ ( $r=0,42$ ), КДР ЛШ ( $r=0,42$ ), КСР ЛШ ( $r=0,45$ ), КДО ЛШ ( $r=0,43$ ), КСО ЛШ ( $r=0,45$ ), ІКДО ЛШ ( $r=0,43$ ), ІКСО ЛШ ( $r=0,45$ ), ФК ХСН ( $r=0,61$ ), а також визначено достовірні негативні кореляційні зв'язки з середньою швидкістю трансмітрального потоку під час систоли ЛП ( $r=-0,44$ ), максимальною ( $r=-0,56$ ) і середньою ( $r=-0,54$ ) швидкістю транстрикуспідального потоку у фазу раннього наповнення, ІСМ ( $r=-0,49$ ).

Простежуються достовірні позитивні кореляційні зв'язки між вмістом NT-pro-BNP у хворих на ХСН з ВМН більше 240 дін/см<sup>2</sup> і наступними показниками: вмістом цистатину С ( $r=0,77$ ), довгою ( $r=0,52$ ) і короткою ( $r=0,46$ ) віссю ПШ в систолу, площею ПШ в систолу ( $r=0,47$ ), довгою ( $r=0,59$ ) і короткою ( $r=0,58$ ) віссю ПШ в діастолу, площею ПШ в діастолу ( $r=0,54$ ), довгою ( $r=0,54$ ) і короткою ( $r=0,55$ ) віссю ПП в систолу, площею ПП в систолу ( $r=0,55$ ), довгою ( $r=0,67$ ) і короткою ( $r=0,63$ ) віссю ПП в діастолу, площею ПП в діастолу ( $r=0,71$ ), КДР ПШ ( $r=0,37$ ), КСР ПШ ( $r=0,43$ ), КДР ЛШ ( $r=0,37$ ), КСР ЛШ ( $r=0,43$ ), КСО ЛШ ( $r=0,41$ ), ІКСО ЛШ ( $r=0,41$ ), СТЛА ( $r=0,48$ ), ФК ХСН ( $r=0,71$ ), а також достовірні негативні кореляційні зв'язки з ФВ ЛШ ( $r=-0,36$ ), показником передньо-заднього укорочення ЛШ ( $r=-0,41$ ), максимальною ( $r=-0,64$ ) і середньою ( $r=-0,59$ ) швидкістю транстрикуспідального потоку у фазу раннього наповнення, максимальною швидкістю транстрикуспідального потоку під час систоли передсердь ( $r=-0,39$ ), ІСМ ( $r=-0,43$ ).

#### Відомості про авторів:

Сиволап В.В., д. мед. н., професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими ЗДМУ.  
Туманська Н.В., к. мед. н., доцент каф. урології, променевої діагностики і терапії ЗДМУ.  
Попович А.О., лікар вищої категорії Запорізького центру невідкладної та швидкої допомоги.  
Поліщук Л.М., зав. відділенням УЗД Багатопрофільної лікарні «Віта Центр».

#### Висновки

1. Цистатин С у сироватці крові можна розглядати у якості високоінформативного діагностичного біомаркера хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу, за чутливістю зрівнюваний з еталонним біомаркером NT-pro-BNP.

2. У хворих на ХСН з ВМН менше за 240 дін/см<sup>2</sup> має місце збільшення вмісту цистатину С на 82,29% порівняно з показником групи контролю.

3. У хворих на ХСН ішемічного генезу з підвищеним внутрішньоміокардіальним напруженням понад 240 дін/см<sup>2</sup> визначається вірогідне зростання вмісту цистатину С на 131,45% порівняно з показником групи контролю і на 26,97% порівняно з аналогічним показником у хворих на ХСН з ВМН менше за 240 дін/см<sup>2</sup>.

4. Рівень цистатину С у сироватці крові позитивно корелює з підвищенням внутрішньоміокардіального напруження лівого шлуночка.

#### Список літератури

1. Панфилова Е.Ю. Новые биомаркеры сердечной недостаточности / Е.Ю. Панфилова, Е.Н. Данковцева, Д.А. Затеишиков // Фарматека. – 2008. – №12. – С. 14–19.
2. Association of Cystatin C With Left Ventricular Structure and Function: The Dallas Heart Study / Patel P.C., Ayers C.R., Murphy S.A. [et al.] // Circ. Heart Fail. – 2009. – Vol. 2. – P. 98–104.
3. Cystatin C and mortality risk in the elderly: the health, aging, and body composition study / Shlipak M.G., Wassel Fyr C.L., Chertow G.M. [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – Vol. 17. – P. 254–261.
4. Cystatin C concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure / Moran A., Katz R., Smith N. L. [et al.] // J. Card. Fail. – 2008. – Vol. 14, №1. – P. 19–26.
5. Cystatin C: a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height / Bokenkamp A., Domanezki M., Zinck R. [et al.] // Pediatrics. – 1998. – Vol. 101. – P. 875–881.
6. Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure / Shlipak M. G., Katz R., Fried L. F. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 268–271.
7. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure / Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure ESC // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 1527–1560.
8. Hall A. Structural basis for different inhibitory specificities of human cystatins C and D / Hall A., Ekiel I., Mason R. W. [et al.] // Biochemistry. – 1998. – Vol. 37. – P. 4071–4079.
9. Human evidence that the cystatin C gene is implicated in focal progression of coronary artery disease / Eriksson P., Deguchi H., Samnegard A. [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 24. – P. 551e7.
10. Mussap M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C / M. Mussap, M. Plebani // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 2004. – Vol. 41, №5–6. – P. 467–550.
11. Study group Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP / Lassus J., Harjola V., Sund R. [et al.] // Europ. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1841–1847.
12. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes / Zethelius B., Berglund L., Sundström J. [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358, N 20. – P. 2107–2116.