

УДК 616.61-004;616.8-07

**ЦИСТАТИН С И ЖЕСТКОСТЬ СОСУДОВ КАК МАРКЕРЫ НЕФРО-  
И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**

**Ж.А. Муркамилова, И.С. Сабиров, В.В. Фомин, К.А. Айтбаев,  
Ф.А. Юсупов, Н.А. Реджапова, З.Р. Райимжанов, И.Т. Муркамилов**

Хроническая болезнь почек и цереброваскулярные заболевания часто встречаются среди лиц старших возрастных групп, и это связано в первую очередь с распространением общепопуляционных факторов риска социально-значимых заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, коронарное заболевание сердца, хроническая обструктивная болезнь легких). Цель статьи: оценить взаимосвязь цистатина С сыворотки крови с состоянием жесткости сосудов у лиц пожилого и старческого возраста. В исследование включено 805 пациентов (женщин 54,9 %, мужчин 45,1 %) пожилого и старческого возраста. Было проведено лабораторно-инструментальное обследование пациентов, в том числе определение концентрации цистатина С и фотоплетизмографическое определение параметров жесткости сосудов. В обследованной выборке распространенным была коморбидная патология (80,4 %). Уровень цистатина С в сыворотке крови у лиц старческого возраста [1,54 (1,27;1,96) мг/л] по сравнению с пациентами пожилого возраста [1,26 (1,06;1,67) мг/л] был достоверно выше. Индекс жесткости сосудов (SI, м/с) и индекс его увеличения при ЧСС 75 в минуту (AIP75, %) были статистически значимо выше в группе лиц старческого возраста по сравнению с пожилыми пациентами. В обеих группах выявлялась достоверная связь скорости клубочковой фильтрации с концентрацией креатинина и цистатина С, причем более выражено с цистатином С сыворотки крови. У лиц старческого возраста в отличие от пациентов пожилого возраста частота ЦВЗ и ХОБЛ, содержание цистатина С сыворотки крови, величина индекса жесткости и расчетного индекса аугментации были достоверно выше, а величина рСКФ существенно ниже.

*Ключевые слова:* креатинин; цистатин С; жесткость сосудов; пожилой и старческий возраст.

---

**УЛГАЙГАН ЖАНА КАРЫ АДАМДАРДА ЦИСТАТИН С  
ЖАНА КАН ТАМЫРЛАРДЫН КАТУУЛУГУ НЕФРОЛОГИЯЛЫК  
ЖАНА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРДЫК ООРУЛАРДЫН БЕЛГИСИ КАТАРЫ**

**Ж.А. Муркамилова, И.С. Сабиров, В.В. Фомин, К.А. Айтбаев,  
Ф.А. Юсупов, Н.А. Реджапова, З.Р. Райимжанов, И.Т. Муркамилов**

Өнөкөт бөйрөк оорулары жана цереброваскулярдык оорулар көбүнчө улгайган курактагы адамдарда кездешет, бул биринчи кезекте жалпы калктын тобокелдик факторлорунун социалдык маанилүү ооруларга (артериялык гипертензия, диабет, кант диабети, жүрөк коронардык оорусу, өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорулары) жайылышы менен байланышкан. Кандагы цистатин Снын улгайган же кары адамдардын кан тамырларынын катуу болгон абалы менен байланышын баалоо. Изилдөөгө улгайган жана кары адамдардан 805 бейтап (аялдар 54,9%, эркектер 45,1%) киргизилген. Бейтаптарды лабораториялык-инструменталдык изилдөө, анын ичинде цистатин Снын концентрациясын аныктоо жана кан тамырлардын катуулугунун параметрлерин фотоплетизмографиялык аныктоо жүргүзүлдү. Изилденген тандоодо коморбиддик патология кеңири таралган (80,4%). Кары адамдардын канында цистатин Снын деңгээли [1.54 (1.27; 1.96) мг / л] улгайган бейтаптарга салыштырмалуу [1,26 (1.06; 1.67) мг / л]. кыйла жогору болгон. Карыган адамдардын тобунда кан тамырлардын катуулугунун индекси (SI, м / с) мүнөтүнө 75 (AIP75,%) жүрөк кагышында анын жогорулоо индекси улгайган бейтаптарга салыштырмалуу статистикалык жактан кыйла жогору болгон. Эки топто тең түйүнчөк чыпкалоо ылдамдыгынын креатининдин жана цистатин Снын концентрациясы менен ишенимдүү байланышы аныкталды, ал кандагы цистатин С менен ачык байкалат. Кары адамдарда улгайган бейтаптардан айырмаланып, цереброваскулярдык оорулар жана өпкөнүн обструктивдүү ооруларынын көп кездешүүсү, канда цистатин Снын болушу, катуулук индексинин жана аугментация эсептик индексинин чондугу кыйла жогору болуп, рСКФ чоңдугу кыйла төмөн болгон.

*Түйүндүү сөздөр:* креатинин; цистатин С; кан тамырлардын катуулугу; улгайган жана картайган курак.

## CYSTATIN C AND VASCULAR STIFFNESS AS MARKERS OF NEPHRO- AND CEREBROVASCULAR DISEASES IN THE ELDERLY

*Zh.A. Murkamilova, I.S. Sabirov, V.V. Fomin, K.A. Aitbaev,  
F.A. Yusupov, N.A. Redzhapova, Z.R. Rayimzhanov, I.T. Murkamilov*

Chronic kidney disease and cerebrovascular diseases are often found among people of older age groups, and this is primarily due to the spread of general population risk factors for socially significant diseases (arterial hypertension, diabetes mellitus, diabetes, coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease). To assess the relationship of serum cystatin C with the state of vascular stiffness in the elderly. The study included 805 patients (women 54.9%, men 45.1%) of elderly and senile age. Laboratory and instrumental examination of patients was carried out, including determination of the concentration of cystatin C and photoplethysmographic determination of the parameters of vascular stiffness. In the surveyed sample, comorbid pathology was common (80.4%). The level of cystatin C in the blood serum of people of old age [1.54 (1.27; 1.96) mg / l] compared with elderly patients [1.26 (1.06; 1.67) mg / l] was significantly higher. The vascular stiffness index (SI, m / s) and its increase index at a heart rate of 75 per minute (AIP75,%) were statistically significantly higher in the group of seniors compared with elderly patients. In both groups, a significant relationship was found between glomerular filtration rate and creatinine and cystatin C concentrations, and more pronounced with serum cystatin C. In elderly people, in contrast to elderly patients, the frequency of CEN and COPD, the serum cystatin C content, the stiffness index and the calculated augmentation index were significantly higher, and the rSCF value was significantly lower.

**Keywords:** creatinine; cystatin C; vascular stiffness; advanced and senile age.

**Введение.** В настоящее время старение населения в мире отражает как увеличение удельного веса пожилых лиц на земле, так и рост хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) в обществе. Во всем мире постарение населения сопряжено с высоким риском развития хронической болезни почек (ХБП) в пожилом и старческом возрасте. В структуре ХНИЗ у лиц пожилого и старческого возраста особую актуальность приобретают вопросы нефро- и цереброваскулярных расстройств. ХБП связана с повышенным риском развития цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), и это отмечено в ряде исследований [1, 2]. Анализ проблемы ХБП у лиц старших возрастных групп позволяет предположить, что именно в пожилом возрасте риск возникновения снижения функции почек и ЦВЗ резко возрастает [3]. Это диктует необходимость выявления потенциальных факторов риска развития и прогрессирования не только дисфункции почек, но цереброваскулярных расстройств.

В этом направлении важная роль отводится исследованию уровня биомаркеров почечных и церебральных нарушений, таких как альбуминурия [4],  $\beta$ 2-микроглобулин [5], ростовые факторы [6], нефрин- и подоцинурия [7], микроРНК [8], белок mTOR [9] и параметров жесткости сосудов [10]. Тесная связь между повышением жесткости сосудистой стенки и прогрессированием ХБП отмечалась в немногих

исследованиях [11]. Как показывает результаты исследований, при ХБП оценка уровня цистатина С может иметь двойное значение [12]. Во-первых, содержание цистатина С в сыворотке крови достоверно тесно коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и служит маркером тяжести ХБП [13]. Во-вторых, повышение уровня цистатина С ассоциируется с ростом частоты сердечно-сосудистых и церебральных событий при ХБП [12]. Исходя из этого, целью настоящего исследования явилась оценка взаимосвязи цистатина С сыворотки крови с состоянием жесткости сосудов у лиц пожилого и старческого возраста.

**Материал и методы.** Протокол настоящего исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 6 от 11.12.2017 г.). Набор участников исследования проводился на клинических кафедрах КГМА им. И.К. Ахунбаева, КPCY и медицинского факультета ОшГУ с 10.01.2018 по 10.03.2020 г. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. В исследование было включено 805 пациентов пожилого и старческого возраста общетерапевтического профиля. Средний возраст составил  $67,8 \pm 6,9$  года (минимальный 60 и максимальный возраст 89 лет). Женщин было 442 (54,9 %), средний возраст  $67,7 \pm 6,5$  года (минимальный 60 и максимальный возраст 89 лет). Количество мужчин

составило 363 (45,1 %), средний возраст  $68,0 \pm 7,4$  года (минимальный 60 и максимальный возраст 89 лет). В исследование включались пациенты общетерапевтического профиля пожилого (60–74 года) и старческого (75–89 лет) возраста.

Обследование участников исследования было комплексным с применением клинических, лабораторных и инструментальных методов. Тип исследования был одномоментным и аналитическим. В исследование не включались лица моложе 59 и старше 89 лет, находящиеся на программном гемодиализе, пациенты с заболеваниями крови и щитовидной железы, острыми воспалительными и инфекционными заболеваниями, психическими расстройствами, а также лихорадочные пациенты. Всем участникам проводили клиническое измерение артериального давления (АД) на обеих руках в положении пациента сидя по методу Короткова, антропометрическое обследование с определением индекса массы тела (ИМТ), выполнялся подсчет числа сердечных сокращений (ЧСС). На основании измерения систолического и диастолического АД вычисляли пульсовое АД по формуле:  $\text{пульсовое АД} = \text{САД} - \text{ДАД}$ . ИМТ рассчитывали по формуле:  $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$ . Лабораторные исследования включали определение уровня гемоглобина, количества эритроцитов, концентрации мочевой кислоты, натрия, калия, кальция, общего холестерина и креатинина сыворотки крови. Дополнительно у всех участников исследования были определены уровни цистатина С крови методом иммунотурбидиметрии. Референсные значения концентрации цистатина С в сыворотке крови составляли 0,40–0,99 мг/л. Функциональное состояние почек оценивались на основании скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [14] и по формуле F.J. Hock et al.:  $\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2) = 80,35 / \text{цистатин С (мг/л)} = 4,32$  [15]. Исследования центрального АД (ЦАД) и параметров жесткости сосудов проводились на аппарате «АнгиоСкан-01» (ООО «АнгиоСкан-Электроникс», Россия) в затемненной комнате либо в палате, после 15-минутного отдыха пациента, в утренние часы, натощак, в удобном сидячем положении с неподвижными кистями с использованием

фотоплетизмографических датчиков на концевых фалангах указательных пальцев. Контурный анализ жесткости сосудов проводился в присутствии лечащего врача и родственника по уходу за пациентом. За сутки до исследования исключались физические нагрузки и курение, прием кофеина, алкоголя и других стимулирующих факторов [16].

Изучались следующие параметры жесткости сосудов: возрастной индекс (AGI), биологический возраст сосудистой системы (VA, лет), индекс жесткости (SI, м/с), индекс отражения (RI, %), индекс аугментации (AIp, %) и альтернативный индекс жесткости (aSI, м/с). В связи с тем, что индекс аугментации (AIp) при росте ЧСС на 10 ударов в среднем уменьшается на 5 %, дополнительно у всех пациентов анализировался расчетный индекс аугментации (AIp75, %) – значение AIp, приведенное к пульсу 75 ударов в минуту. Согласно российским рекомендациям, коморбидной патология считалась в следующих случаях: артериальная гипертензия (АГ) + сахарный диабет (СД) 2-го типа + коронарная болезнь сердца (КБС) или АГ + хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) + КБС или АГ + СД 2-го типа + ХБП [17].

Статистический анализ полученных данных осуществлялся при помощи программного пакета «Statistica 10,0». Все количественные переменные представлены в виде среднее (M) ± стандартное отклонение (SD), медианы и квартилей [Me (Q25;Q75)]. Значимость различий между группами оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента (для переменных с нормальным распределением) и теста Манна – Уитни (для переменных с непараметрическим распределением). Корреляционный анализ проводился по критерию Пирсона (для переменных с нормальным распределением) и коэффициенту Спирмена (для переменных с непараметрическим распределением). Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения  $p < 0,05$ .

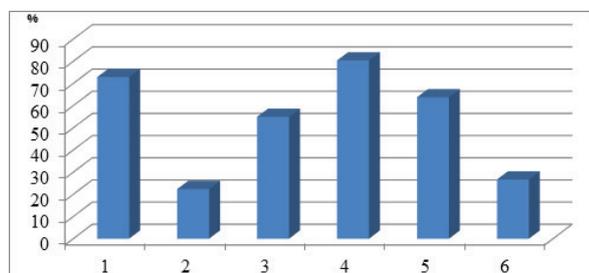
**Результаты исследования.** В структуре ХНИЗ преобладали пациенты с АГ, КП и ЦВЗ (рисунок 1). Частота встречаемости АГ, стабильные формы КБС и КП между лицами пожилого и старческого возраста достоверно не различались ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1 – Сравнительная нозологическая характеристика обследованных пациентов пожилого и старческого возраста

Нозологический диагноз	Пожилой возраст (n = 664)	Старческий возраст (n = 141)	p <
Артериальная гипертензия, n, %	489 (73,6)	98 (69,5)	н/д
Коронарная болезнь сердца, n, %	373 (56,1)	70 (49,6)	н/д
Коморбидная патология, n, %	530 (79,8)	118 (83,6)	н/д
Сахарный диабет 2-го типа, n, %	159 (23,9)	22 (15,6)	0,039
ХОБЛ, n, %	128 (19,2)	56 (39,7)	0,005
Хронический ТИН, n, %	211 (31,7)	4 (2,8)	0,005
ЦВЗ (всего), n, %	398 (59,9)	116 (82,2)	0,005
Хроническая ишемия головного мозга, n, %	220 (55,2)	87 (75,0)	0,005
Мозговой инсульт в анамнезе*, n, %	67 (16,8)	31 (26,7)	0,005

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек; n – Число больных; АГ – Артериальная гипертензия; ИБС – Ишемическая болезнь сердца; КП – Коморбидная патология (сочетание АГ + СД + ЦВЗ или АГ + СД + ИБС); СД – Сахарный диабет; ХОБЛ – Хроническая обструктивная болезнь легких; ТИН – Тубулоинтерстициальный нефрит; ЦВЗ – Цереброваскулярные заболевания; \* – проведены нейровизуализационные исследования.

Как показано в таблице 1, в группе лиц пожилого возраста распространенность СД 2-го типа (23,9 % против 15,6;  $p = 0,039$ ) и хронического тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) (31,7 % против 2,8;  $p = 0,005$ ) была выше по сравнению с лицами старческого возраста. Наоборот, частота ХОБЛ и ЦВЗ существенно чаще встречались в подгруппе лиц старческого возраста (см. таблицу 1).



Примечание. 1 – Артериальная гипертензия, n = 587; 2 – Сахарный диабет 2-го типа, n = 181; 3 – Коронарная болезнь сердца, n = 443; 4 – Коморбидная патология, n = 648; 5 – Цереброваскулярные заболевания, n = 514; 6 – Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, n = 215.

Рисунок 1 – Нозологическая характеристика участников исследования

Вместе с тем как в подгруппе пожилых, так и подгруппе лиц старческого возраста в структуре ЦВЗ преобладали пациенты с хронической

ишемией головного мозга (ХИГ) и перенесенным мозговым инсультом (МИ) в анамнезе ( $p < 0,005$ ). Нужно отметить, что среди участников исследования доля пациентов с ХИГ и МИ были достоверно выше у лиц старческого возраста ( $p < 0,005$ ).

Критерии деления пациентов на подгруппы по возрасту были достоверными. Средний возраст обследованных лиц пожилого и старческого возрасте составил  $65,2 \pm 3,9$  года и  $80,3 \pm 4,0$  года, соответственно (таблица 2). Различий по половому признаку выявлено не было. Показатель ИМТ был существенно выше у лиц пожилого возраста по сравнению с пациентами старческого возраста ( $28,5 \pm 5,4$  кг/м<sup>2</sup> против  $26,3 \pm 5,5$  кг/м<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ). Анализируемые подгруппы по параметрам гемодинамики, показателям периферической крови и содержанию электролитов, мочевой кислоты сыворотки крови существенно не отличались.

Однако у лиц пожилого возраста содержание фосфора сыворотки крови ( $1,34 \pm 0,36$  ммоль/л против  $1,17 \pm 0,26$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ) и общего ХС ( $4,84 \pm 1,32$  ммоль/л против  $4,42 \pm 1,12$ ;  $p < 0,05$ ) были достоверно выше по сравнению с пациентами старческого возраста (см. таблицу 2). Существенной разницы по медиане и интерквартильному показателю креатинина сыворотки крови между подгруппами не отмечалось. Статистически значимое повышение

Таблица 2 – Клинико-лабораторная характеристика больных, включенных в исследование

Параметры	Пожилой возраст (n = 664)	Старческий возраст (n = 141)	p <
Возраст, лет	65,2 ± 3,9	80,3 ± 4,0	0,05
Пол, жен/муж	371/293	71/70	н/д
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,5 ± 5,4	26,3 ± 5,5	0,05
ЧСС, уд. в мин	77 ± 13	79 ± 16	н/д
Систолическое АД, мм рт. ст.	137 ± 21	135 ± 22	н/д
Диастолическое АД, мм рт. ст.	84 ± 10	83 ± 9	н/д
Пульсовое АД, мм рт. ст.	53 ± 16	52 ± 17	н/д
Центральное АД, мм рт. ст.	135 ± 20	133 ± 21	н/д
Гемоглобин, г/л	135,6 ± 24,7	133,5 ± 24,5	н/д
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	4,89 ± 0,31	4,60 ± 0,78	н/д
Калий, ммоль/л	4,63 ± 0,76	4,51 ± 0,81	н/д
Кальций, ммоль/л	2,43 ± 0,73	2,10 ± 0,35	н/д
Натрий, ммоль/л	140,2 ± 10,3	140,5 ± 4,2	н/д
Магний, ммоль/л	0,90 ± 0,13	0,89 ± 0,13	н/д
Фосфор, ммоль/л	1,34 ± 0,36	1,17 ± 0,26	0,05
Мочевая кислота, ммоль/л	0,53 ± 0,04	0,52 ± 0,08	н/д
Общий холестерин, ммоль/л	4,84 ± 1,32	4,42 ± 1,12	0,05
Цистатин С, мг/л	1,26 (1,06; 1,67)	1,54 (1,27; 1,96)	0,05
рСКФ (Ноек), мл/мин*	57,8 ± 22,0	48,2 ± 16,1	0,05
Креатинин, мкмоль/л*	87,0 (69,2; 119,0)	90,0 (72,0; 113,5)	н/д
рСКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин*	64,5 (35,0; 88,0)	54,5 (39,8; 80,0)	0,05

Примечание. \* – Данные представлены как медиана (25–75 %); рСКФ – Расчетная скорость клубочковой фильтрации; р – Достоверность.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика показателей жесткости сосудов у обследованных подгрупп

Параметры	Пожилой возраст (n = 664)	Старческий возраст (n = 141)	p <
AGI	-0,30 (-0,50; -0,10)	-0,20 (-0,60; -0,0)	-
AIP, %	19,05 (8,05; 28,20)	17,20 (7,80; 33,60)	н/д
aSI, м/с	8,30 (6,90; 10,40)	8,60 (7,20; 10,60)	н/д
AIP75, %	18,70 (10,10; 27,30)	21,20 (12,50; 30,20)	0,05
VA	60,0 (52,0; 69,0)	64,0 (50,0; 74,0)	н/д
SI, м/с	7,90 (7,30; 8,50)	8,20 (7,50; 9,00)	0,05
RI, %	40,70 (30,2; 53,70)	43,90 (25,80; 55,50)	н/д

Примечание. AGI – Возрастной индекс; VA – Биологический возраст сосудов; SI – Индекс жесткости; AIP – Индекс аугментации; aSI – Альтернативный индекс жесткости; RI – Индекс отражения; AIP75 – Индекс увеличения при частоте пульса 75 в минуту; n – Число пациентов; p – Достоверность.

содержание цистатина С в сыворотке крови наблюдалось у лиц старческого возраста [1,54 (1,27; 1,96) мг/л против 1,26 (1,06; 1,67) мг/л; p < 0,05] по сравнению с пациентами пожилого возраста, соответственно. СКФ, рассчитанная на основе измерения цистатина С сыворотки крови с использованием формулы СКД-ЕРІ, была существенно ниже у лиц старческого возраста (48,2 ± 16 мл/мин против 57,8 ± 22,0 мл/мин; p < 0,05),

хотя его значение, оцениваемое по Me (25–75 %), между исследуемыми подгруппами не достигало статистически значимого порога (p = 0,053).

Как демонстрируют представленные в таблице 3 данные, в группе лиц старческого возраста индекс жесткости сосудов (SI, м/с) и индекс увеличения при ЧСС 75 в минуту (AIP 75, %) были статистически значимо выше, чем в группе пациентов пожилого возраста (p < 0,05). Достоверных различий по возрастному индексу,

Таблица 4 – Взаимосвязь между клинико-лабораторными параметрами и величиной индекса жесткости сосудов

Показатели	Пожилой возраст (n = 664)		Старческий возраст (n = 141)	
	индекс жесткости сосудов (SI), мс/сек			
	г	р	г	р
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	0,093	0,192	0,093	0,825
Пульсовое АД, мм рт. ст.	0,332	0,012	0,552	0,156
Центральное АД, мм рт. ст.	0,437	0,001	0,579	0,133
Фосфор, ммоль/л	0,308	0,021	0,426	0,293
Общий холестерин, ммоль/л	0,164	0,005	0,055	0,790
Мочевая кислота, ммоль/л	0,075	0,376	0,542	0,165
Креатинин крови, мкмоль/л	0,032	0,971	0,121	0,320
Цистатин С, мг/л	0,461	0,008	0,397	0,005
Расчетная СКФ, мл/мин	-0,117	0,048	-0,289	0,018

Примечание. СКФ – Скорость клубочковой фильтрации; АД – Артериальное давление; n – Число пациентов; г – Корреляция; р – Достоверность.

Таблица 5 – Взаимосвязь между клинико-лабораторными параметрами и величиной расчетной СКФ

Показатели	Пожилой возраст (n = 664)		Старческий возраст (n = 141)	
	расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>			
	г	р	г	р
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	0,187	0,192	0,437	0,117
Пульсовое АД, мм рт. ст.	0,591	0,001	0,350	0,005
Центральное АД, мм рт. ст.	0,632	0,001	0,387	0,001
Индекс жесткости сосудов (SI), мс/сек	-0,117	0,048	-0,289	0,018
Фосфор, ммоль/л	0,523	0,001	0,333	0,005
Общий холестерин, ммоль/л	0,176	0,111	0,312	0,005
Мочевая кислота, ммоль/л	0,334	0,005	0,562	0,421
Креатинин крови, мкмоль/л	0,725	0,005	0,756	0,005
Цистатин С крови, мг/л	0,856	0,001	0,836	0,001

Примечание. СКФ – Скорость клубочковой фильтрации; АД – Артериальное давление; n – Число пациентов; г – Корреляция; р – Достоверность.

биологическому возрасту сосудов, индексу аугментации и отражения, а также альтернативному индексу жесткости сосудов получено не было (см. таблицу 3).

Для выявления возможной зависимости изменения показателей жесткости сосудов и расчетной СКФ нами был проведен корреляционный анализ (таблицы 4 и 5). Установлено, что у пожилых лиц на индекс жесткости сосудов (SI) оказывает влияние пульсовое ( $r = 0,332$ ;  $p = 0,012$ ) и центральное АД ( $r = 0,437$ ;  $p = 0,001$ ), содержание фосфора ( $r = 0,308$ ;  $p = 0,021$ ) и общего ХС ( $r = 0,164$ ;  $p = 0,005$ ) сыворотки крови. Отдельно следует отметить, тесную прямую корреляционную связь между индексом жесткости сосудов (SI) и уровнем цистатина С сыворотки крови ( $r = 0,461$ ;  $p = 0,008$ )

и обратную – с величиной расчетной СКФ ( $r = -0,117$ ;  $p = 0,048$ ). В группе пациентов старческого возраста достоверная взаимосвязь выявлялась между индексом жесткости сосудов (SI) с расчетной СКФ ( $r = -0,289$ ;  $p = 0,018$ ) и содержанием цистатина С сыворотки крови ( $r = 0,397$ ;  $p = 0,005$ ).

Следующим шагом корреляционного анализа было выявление взаимосвязей между клинико-лабораторными показателями и расчетной СКФ (см. таблицу 5). В группе пожилых лиц индекс жесткости сосудов (SI) прямо коррелировал с уровнем пульсового ( $r = 0,591$ ;  $p = 0,001$ ) и центрального АД ( $r = 0,632$ ;  $p = 0,001$ ), содержанием фосфора ( $r = 0,523$ ;  $p = 0,001$ ) и мочевой кислоты ( $r = 0,334$ ;  $p = 0,005$ ) сыворотки крови.

У пациентов старческого возраста достоверная взаимосвязь отмечалась между расчетной СКФ с величиной пульсового ( $r = 0,350$ ;  $p = 0,005$ ) и центрального АД ( $r = 0,387$ ;  $p = 0,001$ ), содержанием фосфора ( $r = 0,333$ ;  $p = 0,005$ ) и общего ХС ( $r = 0,312$ ;  $p = 0,005$ ) сыворотки крови. В обеих группах выявлялась высокая степень достоверной связи СКФ с концентрацией креатинина и цистатина С сыворотки крови (см. таблицу 5). Более выраженная корреляционная связь была между содержанием цистатина С сыворотки крови и СКФ выявлена в обеих подгруппах: пожилой возраст ( $n = 664$ ); старческий возраст ( $n = 141$ ).

**Обсуждение.** ХБП часто выявляется среди лиц пожилого и старческого возраста, что связано в первую очередь с высоким распространением ХНИЗ. В представленной нами работе распространенность АГ, КП и ЦВЗ среди лиц пожилого и старческого возраста была высокой (см. рисунок 1). С возрастом кровотоков в почечной паренхиме снижается, редуцируется объем ультрафильтрации, замедляется канальцевой транспорт веществ и снижается инкреторная деятельность почек [18]. В результате чего, после 40 лет СКФ снижается в среднем на 0,75–1,0 мл/мин ежегодно [18]. Между тем, снижение СКФ не приводит к повышению креатинина в сыворотке крови, так как с возрастом уменьшается и мышечная масса [19]. Следовательно, у лиц старших возрастных групп диагностировать снижение функции почек по СКФ на основании креатинина сыворотки крови может оказаться недостаточным [14]. Использование метода оценки СКФ по цистатину С может быть полезной альтернативой, поскольку улучшается диагностика снижения СКФ [20]. Как отмечено (см. таблицу 2) в нашей работе, несмотря на достоверные различия в возрасте, содержание креатинина сыворотки крови между группами существенно не отличалось, однако СКФ, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ была сниженной у людей старческого возраста (см. таблицу 2). Цистатин С наряду с инулином рассматривается как «золотой стандарт» определение СКФ как интегрального показателя функции почек [20]. В отличие от креатинина, на скорость синтеза

цистатина С не влияют пол, мышечная масса, характер питания и наличие воспалительных реакций [20]. В проведенном нами исследовании содержание цистатина С сыворотки крови у лиц старческого возраста был повышенным, а расчетная СКФ – сниженной (см. таблицу 2.). Вместе с тем в указанной группе пациентов доля лиц с ХОБЛ и ЦВЗ была многочисленной (см. таблицу 1). Ассоциация между значениями цистатина С и частотой сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) была изучена многими исследователями. Так, в работе М. Brankovic и соавт. (2020) показано, что при остром коронарном синдроме (ОКС) уровень цистатина С предсказывает смертность или рецидив ОКС в течение первого года независимо от показателя риска по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [21]. В данном исследовании средний возраст пациентов ( $n = 844$ ) составил 62,5 (54,3–70,2) года. В другом исследовании отмечена взаимосвязь повышенного уровня цистатина С и развитием когнитивных нарушений при ЦВЗ [22]. Прогностическая ценность цистатина С и креатинина сыворотки крови в возникновении ССЗ была изучена у 11402 шведских близнецов [23]. Показано, что у идентичных близнецов цистатин С может быть чувствительным маркером раннего гипертонического повреждения мелких сосудов, тогда как уровень креатинина может отражать нутритивный статус [23]. В нашем исследовании у лиц старческого возраста повышенный уровень цистатина С сыворотки крови ассоциировался с ростом индексов аугментации (расчетный) и жесткости сосудов (см. таблицы 2 и 3).

Старение приводит к структурно-функциональным изменениям артериальной стенки [24]. С возрастом происходит закономерное повышение жесткости сосудов, которое отражает естественное изменение ее структуры в процессе старения. У лиц пожилого и старческого возраста жесткость сосудов в значительной мере зависит от гемодинамики, метаболического статуса и функции почек [24]. Показано, что чем больше жесткость сосудов, тем меньше она расширяется при движении пульсовой волны (ПВ), что приводит к повышению давления крови в аорте [25]. Возросшее давление ПВ уменьшает время прохождения отраженной волны от мест

разветвления к месту регистрации [25]. Как показали исследования, при ХБП изменение эластичности сосудистой стенки сопровождается повышением жесткости сосудов [10, 26].

В исследовании Y.F. Chen и соавт. (2019) показано, что снижение рСКФ ассоциировано увеличением концентрации липидов, мочевой кислоты крови и старшим возрастом [27]. При увеличении жесткости сосудов, включая церебральные и ренальные артерии, снижается их способность сглаживать пульсации давления в системе микроциркуляции, что приводит к нарушению функционирования капилляров головного мозга и почек. Следует подчеркнуть, что показатель SI (индекс жесткости) отражает податливость артериальной стенки к пульсовому кровенаполнению. Снижение СКФ у наших пациентов тесно связано с повышением индекса жесткости сосудов (см. таблицы 4 и 5). Полученные данные также можно объяснить тем фактом, что в группе пациентов старческого возраста присутствуют предикторы сердечно-сосудистых и церебральных событий. Такими являются повышенный уровень цистатина С, индекс жесткости и расчетный индекс аугментации, а также снижение СКФ.

В ранее проведенном исследовании с включением 2468 человек старших возрастных групп продемонстрировано, что жесткость сосудистой стенки ассоциирована с высоким уровнем цистатина С сыворотки крови [12]. Данные об ассоциации цистатина С в сыворотке крови и жесткостью сосудов у пациентов с АГ были установлены в исследовании A. Ozkok et al. [28]. У пациентов ХБП повышение концентрации цистатина С в сыворотке крови ассоциировалось с увеличением системной жесткости сосудистой стенки. Так, в недавно опубликованном аналитическом исследовании показано, что уровень сывороточного цистатина С является маркером повышенной системной и внутривисцеральной жесткости у пациентов с АГ различной степени тяжести [29].

Этот факт согласуется с результатами и нашей работы, где уровень цистатина С сыворотки крови был тесно связан с повышением жесткости сосудов (см. таблицу 4). Выраженная корреляционная взаимосвязь между содержанием

цистатина С сыворотки крови и величиной СКФ выявлялась как в группе пожилых, так и в группе лиц старческого возраста (см. таблицу 5). В упомянутом исследовании уровень сывороточного цистатина С являлся более точным маркером снижения рСКФ и может использоваться для уточнения стадии ХБП у пациентов с АГ различной степени тяжести [29].

По другим данным, повышение уровня цистатина С может служить индикатором доклинической стадии заболевания почек с прогнозируемым неблагоприятным исходом [13]. Как отмечено в исследовании N. Taglieri и соавт., благодаря свободной фильтрации цистатина С в клубочках, полной реабсорбции и катаболизму в проксимальных канальцах, а также отсутствию канальцевой секреции, концентрация этого белка в плазме рассматривается как фактор полностью зависимый от СКФ [30]. Нужно отметить, что уменьшение СКФ не только инициирует повышение жесткости сосудов, но и провоцирует развитие ЦВЗ [31].

По данным нашего исследования (см. таблицы 1–3) у лиц старческого возраста достоверно чаще выявлялись пациенты с ХИГ и перенесенным МИ в анамнезе. По литературным данным, повышение жесткости сосудов напрямую ассоциировано с развитием атеросклероза сонных артерий и возникновением ЦВЗ [30]. В ряде ангионеврологических исследований установлена прямая связь между повышением сосудистой жесткости (скорости и времени распространения пульсовой волны, индекса аугментации) и увеличением риска развития инфаркта мозга [32]. Отдельно следует отметить, что у лиц с мультифокальным атеросклерозом при повышении жесткости сосудов церебральные осложнения могут развиваться даже в условиях нормального АД [33].

Согласно ранее проведенному нами исследованию, уровень цистатина С сыворотки крови является информативным показателем, отражающим риск возникновения сердечно-сосудистых и церебральных осложнений вследствие ХБП [34]. В публикации X. Huang и соавт. (2019) у лиц среднего и пожилого возраста без ХБП дана оценка взаимосвязи между уровнями цистатина С в сыворотке крови и жесткостью сосудов,

связанной с дислипидемией, ожирением и повышенным пульсовым давлением. Установлено, что у лиц среднего и пожилого возраста без ХБП жесткость сосудов, определяемая ожирением, дислипидемией и повышенным пульсовым давлением, достоверно ассоциировалась с повышением уровня цистатина С в сыворотке крови [35].

В завершение обсуждения полученных нами данных следует отдельно отметить, что высокая распространенность снижения СКФ и неблагоприятный общий прогноз, свойственный лицам пожилого и старческого возраста, определяют необходимость раннего выявления и, по возможности, предупреждения терминальной стадии ХБП.

**Заключение.** У пациентов пожилого и старческого возраста определение уровня цистатина С в сыворотке крови является наиболее точным маркером для определения рСКФ и уточнения стадии ХБП. В развитии ХБП у лиц пожилого и старческого возраста важная роль отводится величине пульсового и центрального АД, индексу жесткости сосудов и содержанию фосфора сыворотки крови. Дополнительным лабораторным показателем в отношении снижения СКФ у лиц старческого возраста оказались уровень общего ХС, а концентрация мочевой кислоты – для пациентов пожилого возраста. У лиц старческого возраста повышение содержания цистатина С сопровождается снижением СКФ и ростом индексов аугментации (расчетный) и жесткости сосудов. У лиц старших возрастных групп уровень цистатина С в сыворотке крови может рассматриваться как маркер поражения почек и цереброваскулярной системы. В группе лиц пожилого возраста факторами, влияющими на жесткость сосудов, являются пульсовое и центральное АД, содержание фосфора, общего холестерина, цистатина С сыворотки крови и рСКФ. У пациентов старческого возраста жесткость сосудов ассоциирована с повышением содержания цистатина С сыворотки крови и снижением рСКФ.

#### Литература

1. *Vallianou N.G.* Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Is there Any Relationship? / N.G. Vallianou, S. Mitesh, A. Gkogkou, E. Geladari *Current // Cardiology Reviews.* 2019.15.1.55–63. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573403X14666180711124825>
2. *Jagiela J.* Selected cardiovascular risk factors in early stages of chronic kidney disease / J. Jagiela, P. Bartnicki, J. Rysz // *International Urology and Nephrology.* 2020. 52. 2. 303–314. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02349-1>
3. *Patel S.S.* Chronic Kidney Disease in the Elderly – Who Has It? Who Does One Treat? and How are They to be Treated? *Chronic Renal Disease / S.S. Patel // Academic Press.* 2020. 1265–1278. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815876-0.00077-2>
4. *Blum M.F.* Particulate matter and albuminuria, glomerular filtration rate, and incident CKD / M.F. Blum, A. Surapaneni, J.D. Stewart et al. // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2020. 15. 3. 311–319. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.08350719>
5. *Wang R.*  $\beta$ 2-microglobulin is an independent indicator of acute kidney injury and outcomes in patients with intracerebral hemorrhage / R.Wang, H. Hu, S. Hu et al. // *Medicine (Baltimore).* 2020.99(8).e19212. DOI: 10.1097/MD.00000000000019212
6. *Hruska K.A.* Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorders. *Chronic Renal Disease / K.A. Hruska, M.J. Williams, T. Sugatani // Academic Press.* 2020. 551–569. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815876-0.00035-8>
7. *Чеботарева Н.В.* Мочевые биомаркеры повреждения подоцитов: значение для оценки течения и прогноза хронического гломерулонефрита / Н.В. Чеботарева, И.Н. Бобкова, Н.В. Непринцева, и др. // *Терапевтический архив.* 2015. № 6 (87). С. 34–39. DOI: 10.17116/terarkh201587634-39
8. *Камышова Е.С.* МикроРНК при хроническом гломерулонефрите: перспективные биомаркеры для диагностики и оценки прогноза / Е.С. Камышова, И.Н. Бобкова // *Терапевтический архив.* 2017. № 89 (6). С. 89–96. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.17116/terarkh201789689-96>
9. *Гасанов М.З.* Молекулярные аспекты патогенеза саркопении при хронической болезни почек: интегративная роль mTOR / М.З. Гасанов // *Нефрология.* 2018. № 22 (5). С. 9–16. DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-5-9-16>
10. *Стаценко М.Е.* Функциональное состояние почек, ригидность магистральных артерий и сосудистый возраст у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко //

- Нефрология. 2019. №23 (3). С. 42–48. DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-3-42-48>
11. *Sedaghat S.* Arterial Stiffness and Decline in Kidney Function / S. Sedaghat, F.U. Mattace-Raso, E.J. Hoorn et al. // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015.10 (12). 2190–7. DOI:10.2215/CJN.03000315.
  12. *Madero M.* Cystatin C associates with arterial stiffness in older adults / M. Madero, C.L. Wassel, C.A. Peralta et al. // *Journal of the American Society of Nephrology.* 2009. 20. 5. 1086–1093. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2008030318>
  13. *DSa J.* Association between serum cystatin C and creatinine in chronic kidney disease subjects attending a tertiary health care centre / J. DSa, S. Shetty, R.R. Bhandary, A.V. Rao // *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR.* 2017. 11.4. С. BC09. DOI:10.7860/JCDR/2017/26655.9655
  14. *Levey A.S.* A new equation to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid et al. // *Annals of internal medicine.* 2009. 150 (9). 604–612. PMID: 19414839.
  15. *Hoek F.J.* A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate / F.J. Hoek, F.A. Kemperman, R.T. Krediet // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. 18 (10). 2024–2031. DOI:10.1093/ndt/gfg349.
  16. *Парфенов А.С.* Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний / А.С. Парфенов // *Мир измерений.* 2008. № 6. С. 74–82.
  17. *Оганов Р.Г.* Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р.Г.Оганов, В.И. Симаненков, И.Г. Бакулин и др. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019. № 18 (1). С. 5–66. DOI:<https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
  18. *Ogobuiro I.* Physiology, Renal. StatPearls [Internet] / I. Ogobuiro, F. Tuma // *StatPearls Publishing.* 2019.
  19. *Delanaye P.* Assessing Kidney Function. Chronic Renal Disease / P. Delanaye, C.A. White, N. Ebert, A.D. Rule // *Academic Press.* 2020. 37–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815876-0.00004-8>
  20. *Levey A.S.* Cystatin C for Glomerular Filtration Rate Estimation: Coming of Age / A.S. Levey, L. Fan, J.H. Eckfeldt, L.A. Inker // *Clinical Chemistry.* 2014. 60. 7. 916–919. DOI:<https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.225383>
  21. *Brankovic M.* Evolution of renal function and predictive value of serial renal assessments among patients with acute coronary syndrome: BIOMArCS study / M. Brankovic, I. Kardys, V. van den Berg et al. // *International journal of cardiology.* 2020;299:12–19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.07.052>
  22. *Weng R.* Combined measurement of plasma cystatin C and low-density lipoprotein cholesterol: a valuable tool for evaluating progressive supranuclear palsy / R. Weng, X. Wei, B. Yu et al. // *Parkinsonism & related disorders.* 2018;52:37–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.03.014>
  23. *Arpegård J.* Cystatin C predicts incident cardiovascular disease in twins / J. Arpegård, P.K. Magnusson, X. Chen et al. // *Journal of the American Heart Association.* 2016. 5. 6.e003085.
  24. *Chalkwijk C.G.* Methylglyoxal, a Highly Reactive Dicarbonyl Compound, in Diabetes, Its Vascular Complications, and Other Age-Related Diseases / C.G. Schalkwijk, C.D.A. Stehouwer // *Physiological reviews.* 2020. 100. 1. 407–461. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00001.2019>
  25. *Furst B.* Arterial Pulse. The Heart and Circulation / B. Furst // *Springer, Cham.* 2020. 263–286. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-25062-1\\_22](https://doi.org/10.1007/978-3-030-25062-1_22)
  26. *Hitsumoto T.* Relationships between the arterial velocity pulse index as a novel marker of atherosclerosis and biomarkers of cardiac or renal condition in patients with type 2 diabetes mellitus / T. Hitsumoto // *Diabetology international.* 2018. 9.1. 48–55.
  27. *Chen Y.F.* Estimated glomerular filtration rate and arterial stiffness in Japanese population: a secondary analysis based on a cross-sectional study / Y.F.Chen, C.Chen // *Lipids in health and disease.* 2019. 18. 1. 57. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-019-0997-4>
  28. *Ozkok A.* Cystatin C is better than albuminuria as a predictor of pulse wave velocity in hypertensive patients / A. Ozkok, T.S. Akpinar, F. Tufan et al. // *Clin Exp Hypertens.* 2014. 36 (4). 222–6. DOI: 10.3109/10641963.2013.804548
  29. *Миронова С.А.* Взаимосвязь новых маркеров поражения почек и состояния сосудов у больных артериальной гипертензией / С.А. Миронова, Ю.С. Юдина, М.В. Ионов [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* 2019; (1):44–51. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-44-51>
  30. *Таглиери Н.* Цистатин С и риск сердечно-сосудистых заболеваний / Н. Таглиери, В. Кениг, К. Каски // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2012. № 10. С. 65–72.
  31. *Kubozono T.* Prognostic significance of regional arterial stiffness for stroke in hypertension /

- Т. Kubozono, M. Ohishi // Pulse. 2015. 3. 2. 98–105.
32. Гераскина Л.А. Эндотелиальная функция, эластические свойства сосудистой стенки при гипертонических ишемических цереброваскулярных заболеваниях / Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин, З.А. Суслина // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009. № 2. С. 4–8.
33. Tully P.J. Association Between Blood Pressure Variability and Cerebral Small-Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / P.J. Tully, Y. Yano, L.J. Launer et al. // *Journal of the American Heart Association*. 2020. 9. 1. С. e013841. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013841>
34. Муркамилов И.Т. Взаимосвязь параметров центральной гемодинамики и цитокинового профиля при хронической болезни почек в сочетании с цереброваскулярными заболеваниями / И.Т. Муркамилов, И.С. Сабиров, В.В. Фомин [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019. 119. 6. 65–71. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro201911906165>
35. Huang X. Serum Cystatin C and Arterial Stiffness in Middle-Aged and Elderly Adults without Chronic Kidney Disease: A Population-Based Study / X. Huang, X. Jiang, L. Wang et al. // *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2019. 25. 9207–9215. DOI: 10.12659/MSM.916630