9. Шустов, Е. Б. Обоснование направлений коррекции функционального состояния спортсменов исходя из методологии экстремальных состояний / Е. Б. Шустов, Н. Н. Каркищенко, В. Н. Каркищенко // Биомедицина. – 2013. – № 3. – С. 26–35.

References

1. Litvin F. B., Goloshchapova S. S., Averyanov M. A., Martynov S. V., Zhigalo V. Ya., Anosov I. P. *Vestnik Bryanskogo gosudarstvennogo universiteta. – Bulletin of Bryansk State University.* 2012;4:120-124.
2. Voronkov A. V., Pozdnjakov D. I., Voronkova M. P. *Fundamental'nye issledovaniya. – Basic researches.* 2015;1(5):915-919.
3. Voronkov A. V., Sliecan A. A., Murav'eva N. A. *Farmacija i farmakologija. – Pharmacy and pharmacology.* 2013;1:49-51.
4. Losenkova S. O. Teoreticheskoe i jeksperimental'noe obosnovanie sozdaniya transdermal'nyh lekarstvennyh form s antioksidantami i antigipoksantami. M.; 2013. P. 1-43.
5. Morozov Ju. A., Morozov V. A., Morozova E. V. *Nauchnoe obozrenie. – The Scientific review.* 2013;12:253-259.
6. Morozov Ju. A., Makieva M. S., Pravdjuk M. F., Morozov V. A., Morozova E. V. *Fundamental'nye issledovaniya. – Basic researches.* 2014;9(2):365-369.
7. Rozhencov V. V., Polevshnikov M. M. Utomlenie pri zanjatijah fizicheskoj kul'turoj i sportom: problemy, metody issledovaniya. M.: «Sovetskij sport»; 2006. P. 1-280.
8. Shustov E. B., Bolotova V. C. *Biomedicina. – Biomedicine.* 2013;3:95-104.
9. Shustov E. B., Karkishhenko N. N., Karkishhenko V. N. *Biomedicina. – Biomedicine.* 2013;3:26-35.
10. Wolf A. A., Frye C. A. *Nature Protocols.* 2007;2:322-328.

Сведения об авторах:

Макиева Марина Сергеевна, ассистент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии;
тел.: (8672)531090, 89280680765; e-mail: makieva-marina@yandex.ru

Морозов Юрий Алексеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры технологий лекарственных форм и организации фармацевтического дела; тел.: (8672)531090, 89280727194; e-mail: moroz52@yandex.ru

Воронков Андрей Владиславович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии; тел.: (8793)329266; e-mail: a.v.voronkov@pmedpharm.ru

Степанова Элеонора Федоровна, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры технологии лекарств;
тел.: (8793)391937, 89289198335; e-mail: e.f.stepanova@mail.ru

Ремезова Ирина Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии;
тел.: (8793)324474, 89097620552; e-mail: irinaremezova@rambler.ru

Поздняков Дмитрий Игоревич, студент; тел.: 89187560889; e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2016

УДК 616.61-036.12-02:616.379-008.64]-008.9

DOI – <http://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11127>

ISSN – 2073-8137

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИСТАТИНА С ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

О. М. Урясьев, И. И. Дубинина, С. В. Берстнева

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Россия

CYSTATIN C STUDY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

Uryasev O. M., Dubinina I. I., Berstneva S. V.

Ryazan State Medical University named after I. P. Pavlov, Russia

Представлены результаты исследования уровня цистатина С и сравнительного анализа скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по креатинину и цистатину С, у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек (ХБП) 1–3 стадии. Уровни цистатина С и креатинина положительно достоверно коррелировали между собой, как и показатели СКФ, рассчитанной по данным показателям. Определение СКФ с помощью цистатина С позволило выявить ранние стадии гипер- и гипофильтрации ХБП. Обнаружена корреляционная зависимость уровня цистатина С и СКФ, рассчитанной по цистатину С, с показателем индекса массы тела (ИМТ) и толщины интраабдоминального жира (ИАЖ), что следует учитывать при интерпретации данных показателей.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, цистатин С

The article presents the results of studying the cystatin C level and the comparative analysis of glomerular filtration rate (GFR) calculated by creatinine and cystatin C in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidneys disease (CKD) 1–3 stages. Levels of cystatin C and creatinine positively significantly correlated with each other, as well as indicators of GFR calculated by these indicators. The measurement of GFR calculated by cystatin C level allowed to diagnose the early stages of hyper- and hypofiltration of CKD. The analysis showed correlation of cystatin C level and GFR calculated by cystatin C with body mass index (BMI) and intraabdominal obesity. These results should be considered when interpreting these indicators.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, cystatin C

В последние годы отмечается рост популяции больных сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП). По данным эпидемиологических исследований, распространенность диабетического поражения почек при активном скрининге в регионах Российской Федерации составила в среднем 43 %, что в 1,5–2 раза выше показателей регионарных регистров [4].

Основными факторами, приводящими к быстрому прогрессированию патологии почек при СД, являются неудовлетворительный контроль углеводного обмена, артериальная гипертензия, дислипидемия, анемия [5]. При СД 2 типа имеют место дополнительные факторы повреждения почек: ожирение, гиперурикемия, инсулинорезистентность, нарушения липидного обмена, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция [2]. Под маской диабетической нефропатии (ДН) при СД 2 типа могут прогрессировать и другие причины хронической болезни почек: одно- и двусторонний стеноз почечных артерий, тубулоинтерстициальный фиброз, инфекция мочевыводящих путей, интерстициальный нефрит, лекарственный нефрит, контраст-индуцированная нефропатия [6]. В последние годы отмечается тенденция к росту ХБП, ДН и увеличению потребности в лечении гемодиализом среди больных СД 2 типа [5].

Ранняя диагностика ХБП является одной из важнейших задач при ведении больных сахарным диабетом. Вместе с тем при определении СКФ по уровню креатинина могут иметь место отклонения, причинами которых являются: нестандартные размеры тела, высокобелковая диета, употребление креатин-содержащих пищевых добавок, изменения мышечной ткани, прием лекарственных препаратов (циметидин, фенофибрат) и другие.

В настоящее время активно ведется поиск ранних доклинических маркеров структурных и функциональных изменений в почках. В качестве таких маркеров, наряду с традиционными методами ранней диагностики ХБП, предлагается определение плазменной концентрации или экскреции N-ацетил-D-глюкозамидазы (NAG), ретинол-связывающего белка, β -2 микроглобулина, специфических клеток (макрофагов, подоцитов и др.), подокаликсина, нефрина [5], коллагена IV типа, факторов роста (в том числе сосудистого эндотелиального фактора роста – VEGF), цитокинов [6]. Наряду с креатинином предлагаются и новые маркеры для определения СКФ, например цистатин С.

Цистатин С – низкомолекулярный белок с молекулярной массой 13,4 кДа, относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ. Повышение уровня цистатина С в сыворотке крови наблюдается при снижении фильтрационной функции почек, а увеличение его мочевой экскреции свидетельствует о дисфункции клеток проксимальных канальцев [1]. Цистатин С как маркер СКФ способен диагностировать самые ранние изменения СКФ – гиперфильтрацию (в том числе при артериальной гипертензии) и ранние стадии гипофильтрации, отслеживать

быстрые изменения СКФ при острой почечной патологии, точно оценивать ренальные функции у педиатрических и гериатрических пациентов, прогнозировать сердечно-сосудистые осложнения ренальной дисфункции. Цистатин С дает более точное измерение СКФ, чем креатинин: коэффициент корреляции концентрации цистатина С с реально измеренными значениями СКФ составил 0,92 против 0,74 для креатинина [7].

Целью данной работы было сопоставление различных маркеров поражения почек – показателей СКФ, рассчитанных по креатинину и цистатину С у больных СД 2 типа.

Материал и методы. Обследовано 33 больных СД 2 типа с ХБП 1–3 стадий: возраст 61,5 (54,0; 65,5) лет, длительность СД – 11,0 (6,5; 13,0) лет, индекс массы тела (ИМТ) – 32,3 (28,4; 34,9) кг/м². Проведено: антропометрическое обследование, исследование углеводного обмена (HbA1c), креатинина сыворотки крови. Исследование альбуминурии (АУ) проводили на аппарате Nycocard в утренней порции мочи. Цистатин С определяли методом иммуноферментного анализа (Human Cystatin C ELISA), референсные значения – 570–960 нг/мл. Согласно рекомендациям экспертов KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) по диагностике и лечению ХБП, СКФ рассчитывали по формулам CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) на основании уровня креатинина, цистатина С и креатинина и цистатина С соответственно: CKD-EPI-creat, 2009; CKD-EPI-cys, 2012; CKD-EPI-creat-cys, 2012 с помощью калькулятора Национального почечного фонда США [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm]. Оценка интраабдоминального жира (ИАЖ) проводилась методом УЗИ на аппарате LOGIQbookXP (GEMedical Systems, China).

Пациенты получали сахароснижающую терапию пероральными препаратами (метформин, гликлазид МВ, глимепирид, вилдаглиптин, саксаглиптин) в виде монотерапии, комбинированной пероральной терапии и в сочетании с инсулином или инсулинотерапией в базал-болюсном режиме (инсулин гларгин, детемир, аспарт, глулизин). У всех больных имела место артериальная гипертензия 2–3 степени. В качестве гипотензивной терапии использовались препараты: лизиноприл, периндоприл, лозартан, валсартан, индапамид, бисопролол, небиволол, амлодипин, дилтиазем, моксонидин в комбинации. В исследование не включались пациенты с обострением инфекции мочевыводящих путей, нефротическим синдромом, ХБП 4–5 стадии. Контрольную группу составили 12 человек без нарушений углеводного обмена, с нормальным уровнем креатинина сыворотки крови и нормоальбуминурией, сопоставимых по возрасту и ИМТ.

Для статистической обработки материала использовалась программа STATISTICA 6. Учитывая, что распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Данные представлены в

виде медианы с указанием верхнего и нижнего квартилей (25 и 75-го процентилей). Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна – Уитни. Коэффициент корреляции r рассчитывали методом Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом. Все пациенты дали информированное согласие на включение в исследование.

Результаты и обсуждение. У всех больных диагностирована ХБП 1–3 стадии (причины ХБП: у 18 – диабетическая нефропатия, стадия микроальбуминурии (МАУ), у 14 – хронический пиелонефрит, у 1 – хронический гломерулонефрит). Концентрация цистатина С в сыворотке крови у больных СД 2 типа составила от 733 до 1715 нг/мл, в среднем 1127,5 (1011,2; 1318,5) нг/мл (табл.). Уровень цистатина С положительно коррелировал с уровнем креатинина сыворотки крови в основной группе ($r=0,636$, $p=0,0002$). Концентрация цистатина С (как и креатинина) не показала связи с $HbA1c$, величиной АУ, длительностью СД, однако отмечена зависимость уровня цистатина С от возраста обследованных больных ($r=0,425$, $p=0,0109$), что согласуется с литературными данными [3].

Таблица

Сравнительная характеристика лабораторных показателей

Показатель	Основная группа (СД 2)	Контрольная группа	P
HbA1c, %	8,0 (7,3; 8,9)	5,5 (5,4; 5,6)	0,001
Креатинин, мкмоль/л	89,0 (77,0; 93,0)	77 (65,0; 87,1)	0,054
Цистатин С, нг/мл	1127,5 (1011,2; 1318,5)	842,6 (771,2; 922,2)	0,0001
Альбуминурия, мг/л	31,0 (14,0; 96,0) (min-max 5,0–200,0)	5,0 (0; 5,0)	0,006
ИАЖ, мм	48,0 (35,0; 60,0)	27,0 (22,5; 36,0)	0,001
СКФ, СКД-EPI-creat, мл/мин	62,0 (55,0; 73,0)	77,0 (74,0; 88,5)	0,006
СКФ, СКД-EPI-cys, мл/мин	62,0 (54,0; 68,0)	88,0 (82,5; 93,5)	0,005
СКФ, СКД-EPI-creat-cys, мл/мин	62,0 (54,5; 70,5)	85,5 (79,5; 89,5)	0,006

У больных СД 2 типа между показателями СКФ, рассчитанными по формулам СКД-EPI-creat и СКД-EPI-cys, выявлена корреляционная связь средней силы ($r=0,687$, $p=0,00004$). Распределение больных по стадиям ХБП, оцененным по формуле СКД-EPI-creat, составило: С1 – 1 чел., С2 – 20 чел., С3а – 12 чел.; по формуле СКД-EPI-cys: С1 – 2 чел., С2 – 17 чел., С3а – 12 чел., С3б – 2 чел. Диапазон различий показателей СКД-EPI-creat и СКД-EPI-cys составил: 11–20 мл/мин – у 9 больных, более 20 мл/мин – у 5 больных, 10 и менее мл/мин – у 19 больных. Результаты исследования согласуются с литературными данными: цистатин С лучше диагностирует как начальные стадии гиперфльтрации, так и гипофльтрацию. Однако отрицательным моментом может являться несколько большая стоимость анализа по сравнению с креатинином. Эксперты KDIGO рекомендуют исследовать уровень цистатина С в крови с расчетом СКФ по СКД-

EPI-cys у пациентов с показателем СКФ по креатинину 45–59 мл/мин/1,73 м², не имеющих других признаков почечного повреждения [8].

В исследовании NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) продемонстрировано возрастание уровня цистатина С параллельно увеличению возраста и массы тела больных [9]. Как известно, значительная часть цистатина С синтезируется адипоцитами подкожной и висцеральной жировой ткани [1]. Наличие ожирения ассоциируется со значительным повышением продукции цистатина адипоцитами [10]. По данным нашего исследования, больные СД 2 типа с ожирением 3 степени имели достоверно более высокие показатели цистатина С по сравнению с пациентами с избыточной массой тела (1417,0 и 1127,5 нг/мл соответственно, $p=0,004$), а СКФ, рассчитанная по формулам СКД-EPI-cys и СКД-EPI-creat-cys, была достоверно ниже в группе больных СД 2 типа с ожирением 2 и 3 степени (рис. 1). Выявлена положительная корреляционная связь уровня цистатина С с ИМТ ($r=0,605$, $p=0,0001$) (рис. 2), толщиной ИАЖ ($r=0,379$, $p=0,046$) и отрицательная – между СКФ-СКД-EPI-cys и данными показателями ($r=-0,524$, $p=0,035$ и $r=-0,386$, $p=0,046$ соответственно). Следует отметить, что уровень креатинина и СКФ-СКД-EPI-creat также коррелировали с ИМТ и толщиной ИАЖ, но связь ИАЖ-креатинин была недостоверной ($r=0,312$, $p=0,099$).

Рис. 1. СКФ у больных СД 2 типа (мл/мин) (* $p < 0,05$)

Рис. 2. Зависимость уровня цистатина С от ИМТ

Заключение. Таким образом, определение уровня цистатина С в сыворотке крови с расчетом СКФ по формулам CKD-EPI-cys, 2012 и CKD-EPI-creat-cys, 2012 в дополнение к расчету СКФ по CKD-EPI-creat, 2009 повышает точность диагностики ХБП у больных сахарным

диабетом 2 типа. При интерпретации показателей цистатина С и скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по уровню цистатина С, следует учитывать влияние на данные показатели ожирения 2 и 3 степени и толщины интраабдоминальной жировой ткани.

Литература

1. Вельков, В. В. Цистатин С и NGAL – маркеры преclinical ренальной дисфункции и субclinical острого повреждения почек / В. В. Вельков // Лабораторная служба. – 2015. – № 2. – С. 38–43.
2. Калинин, Р. Е. Варианты экспериментального моделирования венозной эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, А. С. Пшеничников, А. Н. Новиков // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2014. – № 3. – С. 143–147.
3. Климонтов, В. В. Цистатин С и коллаген IV типа в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа / В. В. Климонтов, Н. В. Еременко, Н. Е. Мякина, О. Н. Фазулина // Сахарный диабет. – 2015. – № 1. – С. 87–93.
4. Маслова, О. В. Распространенность диабетической нефропатии и хронической болезни почек при сахарном диабете в Российской Федерации / О. В. Маслова, Ю. И. Сунцов, М. В. Шестакова [и др.] // Клиническая нефрология. – 2010. – № 3. – С. 35–51.
5. Шестакова, М. В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и

- перспективы лечения / М. В. Шестакова, М. Ш. Шамхалова, И. Я. Ярэк-Мартынова [и др.] // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 81–88.
6. Шестакова, М. В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение / М. В. Шестакова // Вестник РАМН. – 2012. – № 1. – С. 45–49.
7. Dharnidharka, V. R. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis / V. R. Dharnidharka, C. Kwon, G. Stevens // Am. J. Kidney Dis. – 2002. – Vol. 40, № 2. – P. 221–226.
8. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney Int. Suppl. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 1–50.
9. Kottgen, A. Serum Cystatin C in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / A. Kottgen, E. Selvin, L. A. Stevens [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2008. – Vol. 51, № 3. – P. 385–394.
10. Naour, N. Potential contribution of adipose tissue to elevated serum cystatin C in human obesity / N. Naour, S. Fellahi, J. Renucci [et al.] // Obesity. – 2009. – Vol. 17, № 12. – P. 2121–2126.

References

1. Vel'kov V. V. *Laboratornaja sluzhba. – Laboratory Services.* 2015;2:38–43.
2. Kalinin R. E., Suchkov I. A., Pshennikov A. S., Novikov A. N. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I. P. Pavlova. – I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2014;3:143–147.
3. Klimontov V. V., Eremenko N. V., Mjakina N. E., Fazullina O. N. *Saharnyj diabet. – Diabetes Mellitus.* 2015;1:87–93.
4. Maslova O. V., Suncov Ju. I., Shestakova M. V., Kazakov I. V., Vikulova O. K., Suhareva O. Ju., Martynov S. A. *Klinicheskaja nefrologija. – Clinical Nephrology.* 2010;3:35–51.
5. Shestakova M. V., Shamhalova M. Sh., Jarek-Martynova I. Ja., Klefortova I. I., Suhareva O. Ju., Vikulo-

- va O. K., Zajceva N. V., Martynov S. A., Kvarachelija M. V., Tarasov E. V., Trubicyna N. P. *Saharnyj diabet. – Diabetes Mellitus.* 2011;1:81–88.
6. Shestakova M. V. *Vestnik RAMN. – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2012;1:45–49.
7. Dharnidharka V. R., Kwon C., Stevens G. *Am. J. Kidney Dis.* 2002;40(2):221–226.
8. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013;3(1):1–50.
9. Kottgen A., Selvin E., Stevens L. A. *Am. J. Kidney Dis.* 2008;51(3):385–394.
10. Naour N., Fellahi S., Renucci J. *Obesity.* 2009;17(12):2121–2126.

Сведения об авторах:

Урясев Олег Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней;
тел.: 89209536981; e-mail: urjasev08@yandex.ru

Дубинина Инесса Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры;
тел.: 89109016053; e-mail: inessa.dubinina@mail.ru

Берстнева Светлана Вячеславовна, кандидат медицинских наук, ассистент;
тел.: 89156048814; e-mail: berst.ru@mail.ru