

ЦИСТАТИН С В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

УДК [616.61–002.2+616.379–008.64]–07
Поступила 13.05.2013 г.

© **Н.А. Яркова**, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика;
Н.Н. Боровков, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика;
О.В. Занозина, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика;
В.П. Носов, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603000, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Цель исследования — оценить роль цистатина С в диагностике хронической болезни почек (ХБП) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2).

Материалы и методы. Обследовано 97 пациентов с СД2, возраст их составил 57 [53; 63] лет, длительность СД2 — 7,7 [2,5; 12] года. Всем пациентам определяли уровень цистатина С и рассчитывали скорость клубочковой фильтрации разными способами.

Результаты. Цистатин С является надежным маркером уровня скорости клубочковой фильтрации у больных СД2. Он позволяет диагностировать хроническую болезнь почек при нормальной экскреции альбумина с мочой, т.е. на ранних стадиях развития диабетической нефропатии.

При пограничном уровне скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² определение этого показателя по цистатину С имеет большую точность, чем по формулам Cockcroft–Gault и MDRD.

Ключевые слова: цистатин С; хроническая болезнь почек; сахарный диабет 2-го типа.

English

Cystatin C in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

N.A. Yarkova, PhD, Tutor, the Department of Hospital Therapy named after V.G. Vogralik;
N.N. Borovkov, D.Med.Sc., Professor, the Head of the Department of Hospital Therapy named after V.G. Vogralik;
O.V. Zanozina, D.Med.Sc., Professor, the Department of Hospital Therapy named after V.G. Vogralik;
V.P. Nosov, D.Med.Sc., Professor, the Department of Hospital Therapy named after V.G. Vogralik

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603000

The aim of the investigation was to estimate the role of cystatin C in the diagnosis of chronic kidney disease (CKD) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2).

Materials and Methods. The study involved 97 patients with DM2, their mean age being 57 [53; 63] years, DM2 duration — 7.7 [2.5; 12] years. In all patients we identified cystatin C level and calculated glomerular filtration rate using different methods.

Results. Cystatin C is a reliable marker of glomerular filtration rate in DM2 patients. It enables to diagnose chronic kidney disease in normal albumin excreted with urine, i.e. at early stages of diabetic nephropathy.

The determination of this value by cystatin C in boundary glomerular filtration rate level of under 60 ml/min/1.73 m² is more accurate than that calculated by Cockcroft–Gault and MDRD formulae.

Key words: cystatin C; chronic kidney disease; type 2 diabetes mellitus.

Цистатин С — негликозилированный белок с молекулярной массой 13,4 кДа и изоэлектрической точкой при pH=9,3, относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ и идентичен пост-гамма-глобулину (post-gamma-globulin). Впервые идентифицирован у пациентов с почечной недостаточностью как белок

спинномозговой жидкости и мочи [1]. Этот белок с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра; свободно фильтруется через клубочковую мембрану; полностью метаболизируется в почках; не секретрируется проксимальными почечными канальцами [2–4]. Согласно многочисленным исследо-

Для контактов: Яркова Наталья Александровна, тел. моб. +7 951-913-65-51; e-mail: n.a.yarkova@yandex.ru

ваниям [5–15], поддержание в норме сывороточного уровня цистатина С обусловлено постоянной скоростью его синтеза, не зависящей от возраста, пола, массы человека, и постоянной скоростью его выведения из организма, которая определяется преимущественно ренальными функциями. При патологии уровень этого белка в крови повышается. Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже цистатин С фильтруется в почках и тем выше его уровень в крови.

Основным диагностическим критерием хронической болезни почек (ХБП) является скорость клубочковой фильтрации (СКФ). В настоящее время наиболее точным эндогенным маркером СКФ (превосходящим креатинин) признан цистатин С [16–21]. Однократное измерение его концентрации в крови позволяет наиболее точно рассчитать СКФ [8, 9, 22, 23]. Изучению цистатина С при диабетической нефропатии посвящены отдельные работы [24, 25], однако его роль в диагностике ХБП в целом у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) остается мало изученной.

Цель исследования — оценить роль цистатина С в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы. В исследование включены 97 пациентов (34 мужчины и 63 женщины) с СД2, которые были госпитализированы в нейроэндокринологическое отделение Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко за период с 2010 по 2013 гг. Возраст больных составил 57 [53; 63] лет. Длительность СД 2 — 7,7 [2,5; 12] года. У 30 пациентов СД2 был выявлен впервые. Диагноз СД2 и степень компенсации углеводного обмена устанавливали согласно Национальным стандартам по диагностике и лечению сахарного диабета, определение стадий ХБП в зависимости от уровня СКФ выполняли согласно рекомендациям Национального почечного фонда США (2002) [26–30]. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом НижГМА. От каждого пациента получено информированное согласие.

Всем больным выполняли клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Гликозилированный гемоглобин HbA1c исследовали на анализаторе D-10 со стандартными наборами (BIO-RAD, Франция) с использованием жидкостной ионообменной высокоэффективной хроматографии. Показатели липидного спектра определяли с помощью диагностических систем ООО «Ольвекс Диагностикум» (Санкт-Петербург, Россия). Уровень креатинина изучали в плазме венозной крови по методу, основанному на реакции Яффе, с использованием диагностических систем ООО «Ольвекс Диагностикум», уровень мочевины — с помощью диагностического набора «Диаком Н» на анализаторе «СтатФакс» (Россия), а уровень мочевой кислоты — кинетическим методом цветной реакции на приборе Konelab 60i (Финляндия).

Цистатин С определяли в сыворотке крови иммуно-турбидиметрическим тестом с помощью диагностичес-

кого набора DiaSys (Германия). Нормальные значения составляют 0,58–1,02 мг/мл. С целью оценки фильтрационной функции почек рассчитывали СКФ по формуле Hoek et al. (2003): СКФ [мл/мин/1,73 м²]= $(80,35/\text{цистатин С [мг/мл]})^2$ –4,32. Одновременно СКФ рассчитывали с помощью стандартных формул Cockcroft–Gault и MDRD [8, 9, 30].

Для верификации диагноза диабетической нефропатии исследовали суточную мочу на микроальбуминурию (МАУ) турбометрическим методом на автоматическом анализаторе Chem Well с использованием диагностического набора Microalbumin (США). Нормальным считали показатель ниже 30 мг/сут. Как МАУ расценивали результат от 30 до 300 мг/сут. В случае отрицательного результата МАУ определяли содержание белка в суточной моче.

Для уточнения наличия у больных СД2 хронических заболеваний почек различной этиологии проводили пробы по Аддису–Каковскому, Зимницкому, посев мочи на микрофлору. Ультразвуковое исследование почек выполняли на сканере MySono U5 (Medison, Корея) с обязательным определением размера паренхимы почек, наличия кист и конкрементов, с уточнением аномалий развития чашечно-лоханочной системы. Ультразвуковую доплероскопию почечных сосудов с цветным доплеровским картированием проводили на сканере PHILIPS-HD 11 XE (США) для исключения стенозов почечных артерий, венозной гипертензии. Все больные были осмотрены квалифицированными окулистом и неврологом.

Для статистической обработки результатов исследования использовали программу Statistica 7.0. При анализе данных применяли методы непараметрической статистики в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей (Me [25p; 75p]), достоверность различий независимых групп по одному признаку определяли методом ANOVA по Крускалу–Уоллису. Анализ корреляционных взаимоотношений между исследуемыми показателями осуществляли с помощью критерия Спирмена с обязательным визуальным контролем диаграмм рассеяния и исключением выбросов. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В ходе проведенного обследования, изучения амбулаторных карт и другой медицинской документации у пациентов выявлены следующие причины развития ХБП (табл. 1).

Как видно из таблицы, из перечисленных причин ХБП при СД2 лидирует (65,9%) диабетическая нефропатия. Наряду с ней свой вклад в развитие ХБП вносят артериальная гипертензия и хронический пиелонефрит (95,8 и 48,4% соответственно). У 67 из 93 обследованных причиной ХБП служила эссенциальная артериальная гипертензия, подтвержденная анамнестически и документально. У 48,4% пациентов по данным анамнеза и клинико-лабораторного обследования установлен хронический пиелонефрит, преимущественно латентного течения. Также не последнее место занимают нарушения пуринового обмена и мочекаменная болезнь (39,1 и 21,6% соответственно), при этом гиперурикемия — без признаков подагрического артрита и тофу-

Таблица 1

Причины хронической болезни почек при СД2

Нозология	Кол-во пациентов, имеющих данную патологию (n=97)	
	Абс. число	%
Диабетическая нефропатия	64	65,9
Ишемическая нефропатия (стеноз почечной артерии)	1	1,0
Гипертензивная нефропатия (поражение ткани почек вследствие артериальной гипертензии):	93	95,8
эссенциальная артериальная гипертензия	67	69
симптоматическая артериальная гипертензия	26	26,8
Токсическая нефропатия (токсическое поражение вследствие воздействия лекарств или контрастных препаратов)*	2	2,0
Мочевая инфекция: хронический пиелонефрит	47	48,4
Мочекаменная болезнь	21	21,6
Поликистоз почек	9	9,2
Аномалии развития чашечно-лоханочной системы	7	7,2
Гиперурикемия	38	39,1

* — токсическое действие вследствие бесконтрольного, длительного приема нестероидных противовоспалительных препаратов в связи с частыми обострениями хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата.

сов. Нефролитиаз диагностирован преимущественно в одной почке у 19 из 21 пациента. Реже развитию ХБП у больных СД2 способствовали поликистоз почек (9,2%) и аномалии развития чашечно-лоханочной системы (7,2%).

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели пациентов с СД2 в зависимости от стадии диабетической нефропатии (Ме [25p; 75p])

Показатель	Нормоальбуминурия (n=35)	Микроальбуминурия (n=46)	Протеинурия (n=11)	Хроническая почечная недостаточность (n=5)	p
HbA1c, %	8,4 [6,9; 10]	8,7 [7,3; 10,2]	8,7 [7,5; 9,8]	8,9 [7,6; 10,3]	0,7
Микроальбуминурия, мг/сут	15,46 [12,1; 18,9]	70,20 [35,8; 88,2]	416,04 [364,8; 509,3]	—	0,01
Систолическое АД, мм рт. ст.	140,7 [120; 150]	146,5 [130; 160]	157,0 [150; 165]	152,5 [145; 160]	0,04
Диастолическое АД, мм рт. ст.	86,9 [80; 90]	89,6 [80; 100]	96,0 [90; 100]	96,2 [86; 100]	0,04
Индекс массы тела, кг/м ²	33,2 [29,8; 35,0]	32,7 [30,1; 35,3]	34,7 [34,6; 36,9]	30,5 [27,4; 32,6]	0,07
Общий холестерин, ммоль/л	5,04 [4,3; 5,9]	5,50 [4,8; 6,2]	6,40 [5,7; 7,1]	5,50 [4,8; 6,2]	0,1
Триглицериды, ммоль/л	2,27 [1,2; 2,9]	2,48 [1,2; 3,0]	3,02 [2,3; 3,3]	3,00 [1,5; 4,5]	0,06
Мочевина, ммоль/л	5,5 [4,5; 6,4]	6,8 [5,2; 7,9]	11,1 [8,0; 10,2]	16,5 [15,1; 17,9]	0,02
Креатинин, мкмоль/л	75,9 [63; 87]	79,8 [57; 92]	132,6 [92; 173]	223,5 [215,5; 231,5]	0,01
Мочевая кислота, мкмоль/л	308,80 [246; 390]	334,94 [245; 360]	398,60 [342; 439]	439,60 [365; 519]	0,04
Цистатин С, мг/мл	1,12 [0,95; 1,29]	1,29 [0,92; 1,39]	1,8 [1,3; 2,3]	3,01 [2,9; 3,1]	0,01
СКФ по Cockcroft–Gault, мл/мин	123,87 [91; 143]	116,50 [83; 150]	87,30 [65; 125]	33,20 [25,5; 40,5]	0,02
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73 м ²	87,60 [69; 106]	91,46 [64; 121]	55,10 [40; 70]	22,70 [20; 25,5]	0,04
СКФ по цистатину С, мл/мин/1,73 м ²	69,60 [57,9; 80,2]	65,86 [53,4; 83]	56,8 [47,5; 72,6]	22,36 [21,3; 23,3]	0,04

Таким образом, существенный вклад в развитие ХБП при СД2 вносили, наряду с диабетической нефропатией, эссенциальная артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит, гиперурикемия и бессимптомная мочекаменная болезнь.

С учетом частоты диабетической нефропатии в структуре ХБП при СД2 нам представляется возможным показать имеющиеся клинико-лабораторные данные пациентов в зависимости от ее стадии (табл. 2).

Следует подчеркнуть, что пациенты с диабетической нефропатией и нормоальбуминурией были сопоставимы по исходному уровню гликозилированного гемоглобина, индексу массы тела, общему холестерину.

Статистически значимые различия между группами пациентов с нормоальбуминурией и документированной диабетической нефропатией установлены по следующим показателям: суточной экскреции микроальбумина, содержанию триглицеридов, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, цистатина С и СКФ ($p < 0,05$). Группы также имели статистически значимую разницу по систолическому и диастолическому АД, что еще раз подтверждает тот факт, что артериальная гипертензия является одним из ведущих факторов прогрессирования диабетической нефропатии [15, 25, 26, 29].

По данным ультразвукового исследования, повышенные значения показателей спектра почечного кровотока и умеренные изменения паренхимы наблюдались из 97 пациентов у двух человек с единственной почкой (вторая почка была удалена оперативным путем вследствие мочекаменной болезни). В основном почечный кровоток во всех сегментах прослеживался на всем протяжении, был симметричным, неизменным, значения показателей спектров кровотока в почечных артериях — в пределах нормы; почечные вены проходимы, с фазным, симметричным кровотоком, синхронным с актом дыхания. Комплекс «интима–медиа» не утолщен.

Таблица 3

Уровень скорости клубочковой фильтрации в зависимости от стадии диабетической нефропатии

Стадия диабетической нефропатии	СКФ по Cockcroft-Gault, мл/мин		СКФ по MDRD, мл/мин/1,73 м ²		СКФ по цистатину С, мл/мин/1,73 м ²	
	<90	<60	<90	<60	<90	<60
Нормоальбуминурия (n=35)	11	—	20	6	29	12
Микроальбуминурия (n=46)	17	5	22	7	43	17
Протеинурия (n=11)	7	1	11	4	11	4
Хроническая почечная недостаточность (n=5)	—	5	—	5	—	5

При анализе фильтрационной функции почек, рассчитанной с помощью цистатина С, СКФ <60 мл/мин/1,73 м² выявлена у 12 из 29 пациентов при нормальной экскреции альбумина с мочой, у 17 из 43 пациентов — на стадии микроальбуминурии, у 4 из 11 пациентов — на стадии протеинурии, в отличие от расчета по общепринятым формулам Cockcroft–Gault и MDRD (табл. 3).

Уровень СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² выбран пороговым не случайно, он обозначает потерю уже 50% фильтрационной способности почки [13, 24, 28, 30]. Значения СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² указывают на опасность быстрого прогрессирования как почечной, так и связанной с ней сердечно-сосудистой патологии [25, 27, 30].

При выявлении зависимости между уровнем цистатина С и другими лабораторными показателями установлены следующие положительные корреляционные связи: с мочевиной (r=0,54; p=0,001), креатинином (r=0,42; p=0,003), мочевой кислотой (r=0,39; p=0,002). Слабые корреляционные связи (статистически не значимые) отмечены между цистатином С и возрастом пациентов (r=0,18; p=0,05), индексом массы тела (r=0,11; p=0,05), микроальбуминурией (r=0,13; p=0,06). Таким образом, уровень цистатина С не зависит от антропометрических показателей, возраста и наличия микроальбуминурии.

Заключение. В развитие хронической болезни почек при сахарном диабете 2-го типа вносят свой вклад не только диабетическая нефропатия, но и другие факторы: эссенциальная артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит латентного течения, гиперурикемия и бессимптомная мочекаменная болезнь. Цистатин С является надежным маркером уровня скорости клубочковой фильтрации у таких больных, он позволяет диагностировать хроническую болезнь почек при нормальной экскреции альбумина с мочой, т.е. на ранних стадиях развития диабетической нефропатии. При пограничном уровне скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² определение этого показателя по цистатину С имеет большую точность, чем по формулам Cockcroft–Gault и MDRD.

Финансирование исследования. Работа проведена на личные средства авторов.

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература

1. Tonelle C.A., Edwards R.G., Stowe H.J., et al. Partial amino acid sequence of two forms of human post-gamma globulin. *Biochemical Biophysical Research Communications* 1979; 86(3): 613–619.
2. Rawlings N.D., Barrett A.J. Evolution of proteins of the cystatin superfamily. *Journal of Molecular Evolution* 1990; 30: 60–71.
3. Hall A., et al. Structural basis for the biological specificity of cystatin C. *Journal of Biological Chemistry* 1995; 270: 5115–5121.
4. Brown W.M., Dziegielewska K.M. Friends and relations of the cystatin superfamily — new members and their evolution. *Protein Science* 1997; 6: 5–12.
5. Chudleigh R.A., Ollerton R.L., Dunseath G., et al. Use of cystatin C-based estimations of glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1274–1278.
6. Newman D.J., Thakkar H., Edwards R.G., et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Kidney Int* 1995; 47: 312–318.
7. Shlipak M.G. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate in chronic kidney disease: influence of body composition. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3(4): 188–189.
8. Vervoort G., Willems H.L., Wetzels J.F. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1909–1913.
9. Pierrat A., Gravier E., Saunders C., et al. Predicting GFR in children and adults: a comparison of the Cockcroft–Gault, Schwartz and Modification of Diet in Renal Disease formulas. *Kidney Int* 2003; 64: 1425–1436.
10. Xie D., Joffe M.M., Brunelli S.M., et al. A comparison of change in measured and estimated glomerular filtration rate in patients with non-diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1332–1338.
11. Riordan S.E., Webb M.C., Stowe H.J., et al. Cystatin C improves the detection of mild renal dysfunction in older patients. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 648–655.
12. Fontseré N., Esteve V., Saurina A., et al. The search for a new marker of renal function in older patients with chronic kidney disease stages 3–4: usefulness of cystatin C-based equations. *Nephron Clin Pract* 2009; 112(3): 164–170.
13. Hojs R., Bevc S., Ekart R., et al. Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2008; 70(1): 10–17.
14. Kravaritou M., Thanopoulou A., Karamanos B., et al. Evidence that even “normal” albuminuria may denote incipient GFR reduction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 85(3): 317–321.
15. Watanabe S., Okura T., Liu J., et al. Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2009; 26: 895–899.
16. Grubb A., Bjork J., Lindstrom V., et al. A cystatin C-based

formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft–Gault formula. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65(2): 153–162.

17. Reinhard M., Erlandsen E.J., Randers E. Biological variation of cystatin C and creatinine. *Scand J Clin Lab Invest* 2009; 69(8): 831–836.

18. Mussap M., Dalla Vestra M., et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2002; 61(4): 1453–1461.

19. Herget-Rosenthal S., Bokenkamp A., Hofmann W., et al. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* 2007; 40(3–4): 153–161.

20. Stevens L.A., Coresh J., Schmid C.H., et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(3): 395–406.

21. Oddoze C., Morange S., Portugal H., et al. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(2): 310–316.

22. Tidman M., Sjoström P., Jones I., et al. A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(1): 154–160.

23. Rigalleau V., Raffaitin C., Gin H., et al. Accounting for body

composition does not improve cystatin C estimation of GFR in diabetic subjects with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(4): 560.

24. Perlemoine C., Beauvieux M.C., Rigalleau V., et al. Interest of cystatin C in screening diabetic patients for early impairment of renal function. *Metabolism* 2003; 52(10): 1258–1264.

25. Jerums G., Premaratne E., Panagiotopoulos S., et al. New and old markers of progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82(Suppl 1): 30–37.

26. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение. *Вестник РАМН* 2012; 1: 45–49.

27. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2009; 482 с.

28. Шестакова М.В. Современное понятие «Хроническая болезнь почек»: методы диагностики, клиническое значение. *Сахарный диабет* 2008; 2: 4–7.

29. Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Шестакова М.В. и др. Распространенность диабетической нефропатии и хронической болезни почек при сахарном диабете в Российской Федерации. *Клиническая нефрология* 2010; 3: 45–51.

30. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(Suppl 2): L–180.