

DOI 10.31718/2077-1096.21.2.87

УДК: 616.61-008.6:616.379-008.64+616.72-002.78

Черняєва А. О., Микитюк М. Р.

ЦИСТАТИН С ЯК МАРКЕР НИРКОВОЇ ФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 3 ПОРУШЕННЯМИ ПУРИНОВОГО ОБМІНУ

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Хронічна хвороба нирок – важлива проблема суспільного здоров'я у світі, розповсюдженість якої в країнах Заходу становить 13%. В останні роки в якості більш надійного ендogenous маркера функції нирок був запропонований цистатин С, особливо для діагностики початкових змін швидкості клубочкової фільтрації. Мета дослідження: провести аналіз ознак хронічної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від рівня урикемії за допомогою цистатину С в реальній клінічній практиці. Матеріали та методи. Обстежено 127 хворих на цукровий діабет 2 типу (вік Me 60,0 років [52,0; 66,0]; чоловіки/жінки 55/72), які отримували терапію пероральними цукрознижуючими препаратами. Усі обстежені в залежності від стадії діабетичної нефропатії були поділені на групи: група 1 ($n=80$) – хворі з асимптоматичною діабетичною нефропатією (нормоальбумінурія (нижче 30 мг/добу)); група 2 ($n=22$) – хворі з альбумінуричною стадією діабетичної нефропатії (мікроальбумінурія (30-300 мг/добу)); група 3 ($n=17$) – хворі з явною протеїнурією; група 4 ($n=8$) – хворі з хронічною нирковою недостатністю. Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за формулами Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration за урахуванням концентрації цистатину С (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration cys), за Cockcroft-Gault і Modification of Diet in Renal Disease Study за допомогою калькулятора Національного ниркового фонду Сполучених Штатів Америки. Результати та їх обговорення. У хворих на цукровий діабет 2 типу розвиток хронічної хвороби нирок обумовлений, поряд із діабетичною нефропатією, такими коморбідними станами як артеріальна гіпертензія, хронічний пієлонефрит, гіперурикемія і асимптоматична сечокам'яна хвороба. Значення швидкості клубочкової фільтрації у хворих на цукровий діабет 2 типу за Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration cys є більш надійним ніж за формулами Cockcroft-Gault і Modification of Diet in Renal Disease Study, особливо за граничного рівня швидкості клубочкової фільтрації $60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$. У хворих на цукровий діабет 2 типу рівень циркулюючого цистатину С асоційований з індексом маси тіла, обводом талії, концентрацією сечової кислоти в крові і рівнем альбумінурії. Концентрацію цистатину С в крові у хворих на цукровий діабет 2 типу визначає концентрація креатиніну і сечова кислота в крові.

Ключові слова: цистатин С, цукровий діабет 2 типу, швидкість клубочкової фільтрації, гіперурикемія

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України» «Дослідження внеску порушень пуринового обміну у розвиток та прогресування цукрового діабету» 2017-2019 рр. (№ держреєстрації 0116U007261).

Хронічна хвороба нирок (ХХН) – важлива проблема суспільного здоров'я у світі, розповсюдженість якої в країнах Заходу становить 13% [1, 2]. Як відомо, хворі, що страждають на ХХН, мають високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) і гострих серцево-судинних подій [3, 4].

В клінічній практиці для оцінки функції нирок використовують концентрацію креатиніну (Кр) в крові. Проте в дійсності концентрація Кр в крові не може слугувати надійним маркером функції нирок, оскільки вона залежить від каналцевої секреції, віку, статі, м'язової маси, фізичної активності і харчування. З огляду на це концентрація Кр не знаходиться у прямій залежності від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [5]. Рівняння Cockcroft-Gault [6] і Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) [7, 8], які враховують концентрацію Кр у крові, широко використовувалися, оскільки дозволяли здолати, хоча і частково, деякі обмеження вимірювання Кр. Проте використання цих рівнянь має суттєві обмеження у хворих на ХХН із коморбідними станами, хворих похилого віку, з ожирінням і помірним порушенням функції нирок [9,10,11]. Най-

більш універсальний метод розрахунку ШКФ, який працює на будь-якій стадії ХХН, – рівняння Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [8] Вірогідність цих методів не є абсолютною і обумовлює доцільність пошуків способу або показників, які б надійно відображали фільтраційну здатність нирок. Незважаючи на те, що проблема оцінки ШКФ в клінічній практиці розробляється понад п'ятдесят років, багато питань залишаються невирішеними. Це спонукає до постійного удосконалення методів визначення цього параметра, як шляхом модифікації вже існуючих методик, так і висуваючи нові підходи.

Мікроальбумінурія (МАУ) традиційно розглядається як основний ранній маркер мікросудинних ускладнень цукрового діабету (ЦД), вказує на ризик прогресування до запущених стадій ХХН [12]. Проте, через незначну ефективність ранньої діагностики діабетичної нефропатії (ДН) у осіб молодого віку, а також можливість розвитку ДН без МАУ, нещодавно були запропоновані альтернативні маркери пошкодження нирок: ліпокаїн сечі, асоційований з желатиназою нейтрофілів [13], хітиназа-3-подібний білок 1, циста-

тин С та ростовий фактор диференціювання 15 [14, 15].

В останні роки в якості більш надійного ендогенного маркера функції нирок був запропонований цистатин С, особливо для діагностики початкових змін ШКФ [16]. Цистатин С – білок із молекулярною масою 13 кДа, який відноситься до другого типу суперродини конкурентних екстрацелюлярних інгібіторів лізосомальної протеази цистину і синтезується зі сталою швидкістю в усіх ядерних клітинах [17]. Структура гену цистатину С і його промोутеру визначає високу стабільність його біосинтезу. Продукція цистатину С не залежить від наявного запалення, пухлинного процесу, віку, статі, м'язової маси і ступеня гідратації організму [18,19,20]. Завдяки вільній фільтрації цистатину С в клубочках нефронів, повної реабсорбції і катаболізму в проксимальних канальцях і відсутності канальцевої секреції, його концентрація в плазмі розглядається як повністю залежна від ШКФ. У стані рівноваги існує зворотна залежність між відношенням креатинін/цистатин С та ШКФ, що дозволяє оцінити ШКФ за допомогою простих рівнянь. Дослідження продемонстрували, що концентрація цистатину С в плазмі залежить від віку досліджуваного, індексу маси тіла (ІМТ), статі, тютюнопаління і високого рівня С-реактивного білку [21]. Доведено, що визначення ШКФ у хворих на ХХН із використанням рівняння з урахуванням цистатину С, є більш правильним, якщо враховують такі змінні як стать, раса і ІМТ.

З урахуванням вищевикладеного пошук ранніх маркерів порушення функціонального стану нирок у хворих на ХХН може сприяти своєчасному формуванню тактики їх лікування.

Мета дослідження

Провести аналіз ознак ХХН у хворих на ЦД 2 типу в залежності від рівня урикемії за допомогою цистатину С в реальній клінічній практиці.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 127 хворих на ЦД 2 типу (вік Ме 60,0 років [52,0; 66,0]; чол./жін. 55/72), які отримували терапію пероральними цукрознижуючими препаратами.

Дослідження проведено відповідно до Гельсінської декларації (1964) і переглянутих в 2000 році, схвалено етичним комітетом ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». Від кожного хворого було отримано інформовану згоду.

Всім хворим було проведено клінічне, лабораторне і інструментальне дослідження. Оцінювали тривалість захворювання (ТЗ), вік на момент маніфестації захворювання (вік_{маніфест.}).

Наявність та ступінь ожиріння визначали за ІМТ, згідно з критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), 2000 р. [22]. ІМТ розраховували як відношення маси тіла у кілограмах до показника зросту у метрах, що зведений

у квадрат. Визначення обводу талії (ОТ) (см) проводили у вертикальному положенні хворого на середині відстані між нижнім краєм грудної клітки і гребнем здохвинної кістки по середньопухвинній лінії.

Рівень артеріального тиску вимірювали на плечовій частині лівої верхньої кінцівки на рівні серця за допомогою автоматичного сфігмоманометра (OMRON Corporation, Japan) з манжетною відповідного розміру. Вимірювання АТ проводили після 5-10 хв перебування хворого в стані спокою в положенні сидячи. Рівень систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного (ДАТ) розраховували як середнє двох послідовних вимірювань. Артеріальну гіпертензію (АГ) діагностували за рівня АТ >140/90 мм. рт. ст. [23].

Аналіз клініко-біохімічних показників включав визначення, показників глікемії протягом доби, в тому числі глікемії крові натще (ГК_н), постпрандіальної глікемії (ГК_{пн}) глюкозооксидазним методом за допомогою експрес-аналізатора «Biosen C line», також проводився розрахунок показників середньодобової глікемії (ГК_{ср}). Рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) в крові визначали колориметричним методом.

Концентрацію сечової кислоти (СК) в крові визначали колориметричним методом за допомогою набору реагентів «Спайн Лаб, UricasePOD» (Україна).

Для верифікації діагнозу ДН досліджували добу сечі на альбумін оскільки його екскреція коливається протягом доби в широких межах. Кількісне визначення рівня альбуміну в добовій сечі проводили за принципом конкурентного імуноферментного аналізу з використанням набору реагентів «Альбумін-ІФА» (Гранум). Нормальною вважали добу екскрецію альбуміну нижче 20 мг/добу; рівень екскреції альбуміну 20-200 мг/добу вказував на МАУ.

Концентрацію цистатину С у сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою діагностичного набору «Human Cys-C» (ELISA, США). Референтні значення 0,58-1,02 мг/мл.

Усі обстежені в залежності від стадії ДН були поділені на групи: група 1 (n=80) – хворі з асимптоматичною ДН (нормоальбумінурія (нижче 30 мг/добу)); група 2 (n=22) – хворі з альбумінуричною стадією ДН (МАУ (30-300 мг/добу)); група 3 (n=17) – хворі з явною протеїнурією; група 4 (n=8) – хворі з хронічною нирковою недостатністю.

Для діагностики хронічних захворювань нирок іншої етіології проводили клінічний аналіз сечі, проби за Аддіс-Каковському, Зімницькому, посів сечі на мікрофлору.

Рівень сечовини визначали креатинін-колориметричним методом за Яффе, концентрацію Кр – сечовина-колориметричним методом за Бертлотом.

Згідно рекомендаціям експертів Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) з ді-

агностики і лікування ХНН, ШКФ розраховували за формулами СКД-ЕРІ з урахуванням концентрації цистатину С Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration cys (СКД-ЕРІcys), за Cockcroft-Gault і MDRD за допомогою калькулятора Національного ниркового фонду США [24, 25].

Ультразвукове дослідження нирок виконували на ультразвуковому комплексі Aloka SSD-1100 (Японія) з обов'язковим визначенням розміру паренхіми нирок, наявності кіст і конкрементів.

Для статистичної обробки результатів дослідження використовували програму Statistica 10. Нормальність розподілу змінних визначали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Використовували метод непараметричної статистики тест Краскала-Уолліса. Оцінка взаємозв'язків між різними показниками проводилася з використанням рангової кореляції Спірмена (r_s) з обов'язковим візуальним контролем діаграм розсіювання. Асоціації між залежними і незалежними змінними аналізували методом покрокового мультифакторного регресійного аналізу, результати якого пред-

ставлено у вигляді таблиці, з такими характеристиками моделі як коефіцієнт регресії (В), стандартизований коефіцієнт регресії (β) і коефіцієнт детермінації (R^2). Перевірку статистичних гіпотез проводили на рівні значущості (P) менше 0,05. Отримані результати представлено у вигляді Me – медіана; L.q. – нижнього і U.q. – квартиля.

Результати і їх обговорення

З'ясовано, що 37 % обстежених хворих страждає на АГ; у 46% за даними анамнезу і клініко-лабораторного обстеження діагностовано хронічний пієлонефрит; порушення пуринового обміну виявлено у 38,9% обстежених [26], при цьому гіперурикемію без ознак подагричного артрити і тофусів діагностовано у 27,8% [27]. Вище зазначена патологія нирок, як відомо, може призводити до розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН), а у хворих на ЦД 2 типу поряд із ДН прискорювати її розвиток.

В таблиці представлено клініко-лабораторну характеристику обстежених хворих на ЦД 2 тип з урахуванням стадії ДН (табл. 1).

Таблиця 1
Клініко-лабораторна характеристика хворих на ЦД 2 типу з урахуванням стадії ДН, Me [L.q.-U.q.]

Показник	Група 1 (n=80)	Група 2 (n=22)	Група 3 (n=10)	Група 4 (n=8)	P
Вік, рік	59,05 [52,5; 65,0]	62 [56,0; 67,0]	66,0 [63,0; 66,0]	65,0 [62,0; 66,0]	0,21
ТЗ, рік	11,0 [5,0; 17,0]	13,0 [10,0; 18,5]	11,0 [11,0; 14,0]	15,0 [10,0; 17,0]	0,38
Вік _{маніфест.} , рік	47,0 [41,0; 52,0]	47,5 [37,0; 52,0]	52,0 [52,0; 55,0]	45,0 [39,0; 56,0]	0,27
САТ, мм.рт.ст.	140,5 [120; 150]	148,5 [130; 160]	156,8 [150; 168]	150,5 [146,0; 165]	0,03
ДАТ, мм.рт.ст.	84,5 [78; 90]	90 [80; 100]	96,8 [90; 100]	100,5 [89,0; 110]	0,04
ІМТ, кг/м ²	31,4 [27,5; 37,1]	30,6 [28,4; 37,2]	34,1 [33,2; 35,4]	32,5 [28,3; 34,3]	0,80
ОТ, см	109,0 [100; 118]	107 [97; 118,5]	125,0 [113; 129]	112,0 [98; 115]	0,17
HbA _{1c} , %	7,15 [6,55; 8,35]	8,5 [6,9; 9,2]	6,6 [6,4; 7,5]	6,8 [6,5; 7,9]	0,073
ГК _н , ммоль/л	8,38 [7,18; 10,45]	8,6 [7,39; 10,22]	6,53 [6,48; 6,58]	6,75 [6,56; 7,92]	0,24
ГК _{пн} , ммоль/л	8,38 [7,18; 10,45]	8,6 [7,39; 10,22]	6,53 [6,48; 6,58]	6,75 [6,56; 7,92]	0,28
ГК _{ср} , ммоль/л	9,15 [7,61; 11,4]	10,35 [7,75; 11,86]	8,12 [7,33; 8,9]	7,9 [6,8; 8,2]	0,48
Сечовина, мкмоль/л	4,9 [4,0; 6,8]	5,55 [3,8; 7,0]	8,2 [8,0; 16,6]	18,2 [16,8; 19,6]	<0,05
Кр, мкмоль/л	89,0 [79; 101]	92,0 [80; 104]	128,4 [108,4; 164,6]	232,5 [215,8; 246,5]	<0,05
СК, мкмоль/л	329,6 [275; 390]	351,5 [296; 400]	398,2 [282; 459]	464,0 [422,5; 510,5]	<0,05
Альбумінурія, мкг/добу	8,2 [4,65; 13,5]	35,5 [25,0; 60,0]	347,5 [270; 400]	-	<0,01
Цистатин С, мг/мл	1,14 [0,98; 1,28]	1,28 [0,96; 1,4]	1,92 [1,46; 2,4]	4,2 [3,9; 4,45]	<0,01
СКФ Cockcroft-Gault, мл/хв	123,6 [92; 145]	118,4 [85; 152]	88,0 [72; 126]	32,0 [25,6; 49,0]	<0,01
СКФ MDRD, мл/хв/1,73м ²	86,8 [69; 108]	81,4 [65; 121]	63,5 [52; 75,5]	22,8 [21,6; 29,5]	<0,01
СКФ СКД-ЕРІcys, мл/хв/1,73м ²	75,6 [61; 89]	75,0 [58; 88]	53,0 [42; 57]	22,4 [21,5; 26,2]	0,04

Як свідчать дані таблиці 1, хворі на ЦД 2 типу незалежно від стадії ДН значуще не відрізняли-

ся за віком на момент обстеження і маніфестації захворювання, ТЗ, антропометричними показни-

ками і показниками стану глюкозного гомеостазу. Статистично значущі відмінності між досліджуваними групами були встановлені за рівнями САТ і ДАТ, концентрацією сечовини, креатиніну і цистатину С в крові та ШКФ (див. табл. 1). Отримані дані підтверджують значення АГ, як фактору прогресування ДН.

При аналізі ШКФ за СКD-EPI_{cys}, ШКФ<60 мл/хв/1,73 м² виявлено у 27 з 80 хворих групи 1, у 8 з 22 хворих групи 2, у 4 з групи 3 на відміну від розрахунку за загальною прийнятими формулами Cockcroft-Gault і MDRD. Рівень СКФ<60 мл/хв/1,73 м² був обраний не випадково, саме цей рівень СКФ свідчить про втрату 50% фільтраційної функції нирок. Значення СКФ<60 мл/хв/1,73 м² вказують на небезпеку швидкого прогресування як ниркової, так і пов'язаної з нею серцево-судинної патології [28]. Показано, що концентрація цистатину С в крові сильніше пов'язаний зі смертністю та ССЗ, ніж сироватковий креатинін, особливо в дослідженнях за участю літніх людей [29]. Аналіз когорти дослідження Framingham Offspring (n=3241) показав, що висока концентрація цистатину С у осіб без ХХН або МАУ незалежно поєднується з такими факторами серцево-судинного ризику, як вік, жіноча стать, високий ІМТ, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, тютюнопаління тощо. ХХН в цій когорті діагностували у 8,6 % учасників (ШКФ<60 мл/хв/1,73 м² за MDRD), ССЗ – у 13,1 % [30]. Аналіз даних учасників із ХХН виявив подібний профіль ризику, проте в учасників із високою концентрацією цистатину С без ХХН відмічалася більш висока схильність до ожиріння і АГ, ніж у досліджуваних із ХХН і низькою концентрацією цистатину С. Ці дані підтверджують результати «Третього національного огляду досліджень здоров'я і харчування», де учасники були розподілені за квантилями відповідно до концентрації цистатину С. Після стандартизації за віком встановлено, що частота

ССЗ і гострих серцево-судинних подій у обстежених зростала з підвищенням концентрації цистатину С. Отримані результати вказують на зв'язок між концентрацією цистатину С і факторами серцево-судинного ризику, проте потенціал внеску цистатину С в багатоаспектну клінічну модель стратифікації серцево-судинного ризику досі остаточно нез'ясований. В той же час Менделівське рандомізаційне дослідження не підтвердило наявності причинно-наслідкового зв'язку між концентрацією цистатину С в крові і ССЗ. Таким чином, терапевтичні засоби, спрямовані на зниження концентрації циркулюючого цистатину С, навряд чи будуть ефективними у профілактиці ССЗ.

Оцінка ШКФ із використанням концентрації цистатину С в крові може надати більш точну інформацію щодо ШКФ, ніж рівняння з використанням креатиніну в сироватці крові. Впровадження розрахунку ШКФ за СКD-EPI_{cys} у рутину клінічну практику вимагає стандартизації методики визначення циркулюючого цистатину С, подальшого дослідження факторів, крім СКФ, що впливають на концентрації цистатину С.

Ступень зниження ШКФ тісно корелює з іншими клінічними або метаболічними порушеннями, що виникають із прогресуванням ХХН. Встановлено, що у хворих на ЦД 2 типу концентрація циркулюючого цистатину С лінійно асоційована з ІМТ (r=0,32; P=0,009), ОТ (r=0,55; P=0,0001), нелінійно з концентрацією СК (r=0,55; P=0,0001) в крові і альбумінурії (r=0,72; P=0,0008).

З метою виділення факторів, що визначають концентрацію цистатину С в крові у хворих на ЦД 2 типу проводили покроковий мультифакторний регресійний аналіз, де залежною змінною виступала концентрація цистатину С, а незалежними – вік хворого, ТЗ, ІМТ, ОТ, рівень НbA_{1c} і альбумінурії, концентрація СК і Кр в крові (табл. 2).

Таблиця 2
Результати покрокового мультифакторного регресійного аналізу

Змінна		Статистичний показник			
залежна	незалежна	B	β	t	P
Цистатин С, мг/мл	Кр, мкмоль/л	-95,85	37,18	-2,58	0,028
	СК, мкмоль/л	31,60	7,71	4,09	0,002

Рівняння регресії після застосування процедури зменшення груп змінних представлено нижче:

$$\text{Цистатин С, мг/мл} = 95,9 \cdot \text{Кр, мкмоль/л} + 31,6 \cdot \text{СК, мкмоль/л}$$

Визначено, що концентрацію цистатину С в крові у хворих на ЦД визначають вміст Кр і СК в крові (див. табл. 2). При цьому внесок СК виявився більш значущим, ніж Кр (t=4,09 проти t=-2,58). Запропонована модель пояснює 83,56% дисперсії концентрації цистатину С в крові у хворих на ЦД 2 типу (F=25,41; P=0,0001).

Таким чином, у розвиток ХХН у хворих на ЦД 2 типу роблять свій внесок не тільки ДН, а також інші фактори: АГ, хронічний піелонефрит з лате-

нтним перебігом, гіперурикемія і асимптоматична сечокам'яна хвороба. Цистатин С – надійний маркер рівня ШКФ у хворих на ЦД 2 типу з ХХН і дозволяє діагностувати ХХН на початкових стадіях (МАУ). За граничного рівня ШКФ<60 мл/хв/1,73 м² визначення цього показника за СКD-EPI з урахуванням концентрації цистатину С є більш надійним ніж за формулами Cockcroft-Gault і MDRD.

Висновки

1. У хворих на ЦД 2 типу розвиток ХХН обумовлений, поряд із ДН, такими коморбідними станами як АГ, хронічний піелонефрит, гіперурикемія і асимптоматична сечокам'яна хвороба.

2. Визначення ШКФ у хворих на ЦД 2 типу за СКД-EP1cys є більш надійним, ніж за формулами Cockcroft-Gault і MDRD, особливо за граничного рівня ШКФ < 60 мл/хв/1,73м².

3. У хворих на ЦД 2 типу рівень циркулюючого цистатину С асоційований з ІМТ, ОТ, концентрацією СК в крові і рівнем альбумінурії.

4. Концентрація цистатину С в крові у хворих на ЦД 2 типу визначає концентрація креатиніну і сечової кислоти в крові.

Література

- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007 Nov 7;298(17):2038-47.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003 Oct 28;108(17):2154-69.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351(13):1296-305. doi: 10.1056/NEJMoa041031.
- Hsu CY, Chertow GM, Curhan GC. Methodological issues in studying the epidemiology of mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 2002 May;61(5):1567-76.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16;130(6):461-70.
- KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013; 3: 1-150.
- Gonwa TA, Jennings L, Mai ML, et al. Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: evaluation of current equations. *Liver Transpl.* 2004 Feb;10(2):301-9.
- Lamb EJ, Webb MC, Simpson DE, et al. Estimation of glomerular filtration rate in older patients with chronic renal insufficiency: is the modification of diet in renal disease formula an improvement? *J Am Geriatr Soc.* 2003 Jul;51(7):1012-7.
- Poggio ED, Wang X, Greene T, et al. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Feb;16(2):459-66.
- Papadopoulou-Marketou N, Kanaka-Gantenbein C, Marketos N, et al. Biomarkers of diabetic nephropathy: A 2017 update. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2017 Aug;54(5):326-342. doi: 10.1080/10408363.2017.1377682.
- Babinceva AG. Diagnostichna ta prognostichna cinnist' lipokainu sechi, asocijovannogo z zhelatinazoyu nejtrofiliu, pri gostromu poskodzheni nirok u donoshenih novonarodzenih ditej iz tyazhkoyu perinatal'noyu patologiyu [Diagnostic and prognostic

value of urinary lipocaine associated with neutrophil gelatinase in acute renal impairment in full-term infants with severe perinatal pathology.]. *Nirki.* 2016; 2(16): 26-32 (Ukrainian).

- Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis, and diagnosis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017 Feb;33(2).
- Conroy AL, Hawkes MT, Elphinstone R, Opoka RO, Namasopo S, Miller C, John CC, Kain KC. Chitinase-3-like 1 is a biomarker of acute kidney injury and mortality in paediatric severe malaria. *Malar J.* 2018 Feb 15;17(1):82.
- Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, 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 Mar;51(3):395-406.
- Abrahamson M, Dalbøge H, Olafsson I, et al. Efficient production of native, biologically active human cystatin C by *Escherichia coli*. *FEBS Lett.* 1988 Aug 15;236(1):14-8.
- Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J.* 1990 Jun 1;268(2):287-94.
- Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest.* 1985 Apr;45(2):97-101.
- Tian S, Kusano E, Ohara T, et al. Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases. *Clin Nephrol.* 1997 Aug;48(2):104-8.
- Liu P, Sui S, Xu D, et al. Clinical analysis of the relationship between cystatin C and metabolic syndrome in the elderly. *Rev Port Cardiol.* 2014 Jul-Aug;33(7-8):411-6.
- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2019 Feb;72(2):160. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2018.12.004.
- eGFR Calculator [Internet]. National Kidney Foundation. Available from: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm
- Glomerular Filtration Rate (GFR) Calculators [Internet]. NIDDK. Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/clinical-tools-patient-management/kidney-disease/laboratory-evaluation/glomerular-filtration-rate-calculators/mdrd-adults-si-units>.
- Chernyaeva AO, Mikityuk MR, Karachencev YU I, Kravchun NO. Riven' urikemii u hvorih na cukrovij diabet i antropometrichni indeks: kliniko-biohimichni korelyacii [The level of uricemia in patients with diabetes mellitus and anthropometric indices: clinical and biochemical correlations]. *Probl. Endokrin. patol.* 2019; 2: 73-80. (Ukrainian).
- Cherniaieva A. Chastota asimptomatichnoï giperurikemii sered doroslih hvorih na cukrovij diabet 1-go ta 2-go tipu [The level of uricemia in patients with diabetes mellitus and anthropometric indices: clinical and biochemical correlations]. *Mizhnarodnij endokrinol. zhurnal.* 2020; 16(4): 327-332. (Ukrainian).
- KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2007 Feb;49(2 Suppl 2):S12-154.
- Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005 May 19;352(20):2049-60.
- Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM, et al. An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham offspring study. *Am J Epidemiol.* 1979 Sep;110(3):281-90.
- van der Laan SW, Fall T, Soumaré A et al. Cystatin C and Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Aug 30;68(9):934-45.

Реферат

ЦИСТАТИН С КАК МАРКЕР ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С НАРУШЕНИЯМИ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА

Черняева А. А., Микитюк М. Р.

Ключевые слова: цистатин С, сахарный диабет 2 типа, скорость клубочковой фильтрации, гиперурикемия

Хроническая болезнь почек – важная проблема общественного здоровья в мире, распространенностью которой в странах Запада составляет 13 %. В последние годы в качестве более надежного эндогенного маркера функции почек был предложен цистатин С, особенно для диагностики начальных изменений скорости клубочковой фильтрации. Цель исследования: провести анализ признаков хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня урикемии) с помощью цистатина С в реальной клинической практике. Материалы и методы. Обследовано 127 больных сахарным диабетом 2 типа (возраст Me 60,0 лет [52,0; 66,0]; мужчины/женщины 55/72), получавших терапию пероральными сахароснижающими препаратами. Все обследованные в зависимости от стадии диабетической нефропатии были распределены на группы: группа 1 (n=80) – больные с асимптоматической диабетической нефропатией (нормоальбуминурия (ниже 30 мг/сут.)); группа 2

(n=22) – больные с альбуминурической стадией диабетической нефропатии (микроальбуминурия (30-300 мг/сутки)); группа 3 (n=17) – больные с явной протеинурией; группа 4 (n= 8) – больные с хронической почечной недостаточностью. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формулам Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration с учетом концентрации цистатина С (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration cys), по Cockcroft-Gault и Modification of Diet in Renal Disease Study при помощи калькулятора Национального почечного фонда Соединенных штатов Америки. Результаты и их обсуждение. У больных сахарным диабетом 2 типа развитие хронической болезни почек обусловлено, наряду с диабетической нефропатией, такими коморбидными состояниями как артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит, гиперурикемия и асимптоматическая мочекаменная болезнь. Значение скорости клубочковой фильтрации у больных сахарным диабетом 2 типа по Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration cys является более надежным, чем по формулам Cockcroft-Gault и Modification of Diet in Renal Disease Study, особенно при граничном уровне скорости клубочковой фильтрации 60 мл/мин/1,73м². У больных сахарным диабетом 2 типа уровень циркулирующего цистатина С ассоциирован с индексом массы тела, окружностью талии, концентрацией мочевой кислоты в крови и уровнем альбуминурии. Концентрацию цистатина С в крови у больных сахарным диабетом 2 типа определяет концентрация креатинина и мочевая кислота в крови.

Summary

CYSTATIN C AS A MARKER OF KIDNEY FUNCTION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND PURINE METABOLISM DISORDERS

Chernyaeva A., Mykytyuk M.

Key words: cystatin C, type 2 diabetes mellitus, glomerular filtration rate, hyperuricemia

Chronic kidney disease is a pressing issue for healthcare systems over the world; its prevalence has reached 13% in Western countries. In recent years, cystatin C has been proposed as a more reliable endogenous marker of renal function, especially for the diagnosis of initial changes in glomerular filtration rate. The aim of this study is to analyze the signs of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus depending on the level of uricemia by using cystatin C in real clinical practice. The study included 127 patients with type 2 diabetes mellitus (mean age = 60.0 years [52.0; 66.0]; sex ratio: 55 men/ 72 women) who received oral hypoglycemic therapy. All subjects, depending on the stage of diabetic nephropathy were divided into groups: group 1 (n=80) included patients with asymptomatic diabetic nephropathy (normoalbuminuria below 30 mg/day); group 2 (n=22) involved patients with microalbuminuria (30-300 mg/day); group 3 (n=17) included patients with proteinuria; group 4 (n=8) comprised patients with chronic renal failure. Glomerular filtration rate was calculated according to the formulas of Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration taking into account the concentration of cystatin C (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration cys), by Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease Study using a calculator of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. In patients with type 2 diabetes mellitus, the development of chronic kidney disease is also predetermined by the following comorbid conditions as hypertension, chronic pyelonephritis, hyperuricemia, and asymptomatic urolithiasis, along with diabetic nephropathy. Glomerular filtration rate values in patients with type 2 diabetes mellitus assessed by Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration cys are more reliable than those assessed by using the formulas of Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease Study, especially at the limit level of glomerular filtration rate <60 ml/min/1.73m². In patients with type 2 diabetes mellitus, the level of circulating cystatin C is associated with body mass index, waist circumference, blood uric acid concentration and albuminuria levels. The blood concentration of cystatin C in the patients with type 2 diabetes mellitus is determined by the blood concentration of creatine and uric acid.