

Т.Е. Кузнецова*, Н.Ю. Боровкова

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
кафедра госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика, г. Нижний Новгород

ЦИСТАТИН С В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Резюме

В статье рассматривается возможность использования показателя цистатина С как чувствительного маркера для диагностики ранних стадий ХБП у больных с ХСН. Этот показатель был достоверно выше у больных в сравнении со здоровыми и увеличивался с утяжелением ФК ХСН. СКФ, рассчитанная с помощью цистатина С, выявляла более раннее её снижение, начиная уже со II ФК ХСН.

Ключевые слова: цистатин С, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек.

Abstract

The article discusses the use of cystatin C as an indicator of a more sensitive marker for the diagnosis of early stages of CKD in patients with chronic heart failure (CHF). Indicator cystatin C was significantly higher in patients with CHF compared with healthy and increases with worsening functional class CHF. Glomerular filtration rate by cystatin C to detect a reduction in its earliest beginning with functional class II CHF.

Key words: cystatin C, chronic heart failure, chronic kidney disease.

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ХСН, распространённость которой продолжает неуклонно возрастать, остаётся одной из значимых проблем в клинической практике [4, 5]. В свою очередь на течение ХСН, ухудшая дальнейший прогноз, оказывает влияние почечная дисфункция [4, 6]. Данные результатов объединённого метаанализа 8 клинических исследований (18634 пациента) свидетельствуют о том, что частота ухудшения функции почек при ХСН регистрируется в среднем до 25% случаев [9]. В то же время диагностика ХБП на её начальных стадиях у больных ХСН остаётся недостаточно изученной. При этом раннее выявление признаков ХБП у больных ХСН позволят своевременно начать нефропротективную терапию [6].

Считается, что основным диагностическим критерием ХБП является СКФ [15, 16]. В повседневной практике для оценки почечных функций на протяжении многих лет традиционно было принято использовать показатель эндогенного креатинина в плазме крови и СКФ, рассчитанную по его уровню (формула Кокрофта–Голта, MDRD) [16, 21, 26]. Позже был разработан наиболее универсальный метод расчёта СКФ, работающий на любой стадии ХБП — уравнение СКD-EPI [16]. Однако на современном этапе до-

стоверность этих методов не является абсолютной, что требует дальнейшего продолжения поиска способа или вещества, надёжно отражающего фильтрационную способность почки [2, 16].

В настоящее время наиболее точным эндогенным маркером СКФ признан цистатин С [12, 14, 18, 20, 23, 25], который представляет собой основной пептид, состоящий из 122 аминокислотных остатков с молекулярной массой около 13 кДа (13343–13359 Да). Он является важным экстрацеллюлярным ингибитором цистеиновых протеиназ, принадлежащих ко второму типу суперсемейства цистатинов [10, 11, 17, 19, 24]. Структура гена цистатина С и его промотора определяет высокую стабильность биосинтеза этого ингибитора цистеиновых протеиназ. Постоянство продукции предохраняет организм от неконтролируемой активации протеолиза. В силу этих обстоятельств продукция цистатина С считается мало зависящей от воспаления, опухолевого роста, возраста, пола, мышечной массы и степени гидратации организма [7, 8, 13, 24, 27]. При вовлечении в патологический процесс почек, фильтрация цистатина С в почках ухудшается, что приводит к повышению его содержания в крови.

* Контакты. E-mail: lunscoe@yandex.ru. Телефон: (831) 225-18-03

С учётом вышеизложенного поиск ранних маркёров нарушения функционального состояния почек у больных с ХСН может способствовать своевременному формированию тактики их лечения.

Цель исследования: анализ признаков ХБП у больных с ХСН с помощью показателя цистатина С в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В исследование были включены 110 пациентов (61 женщина и 49 мужчин) с ХСН I–IV ФК кардиологического отделения Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко. Средний возраст больных составил $64,5 \pm 8,1$ года. Для оценки степени тяжести и стадии ХСН были использованы критерии, определённые в Национальных рекомендациях ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (2013) [3]. Группу контроля составили 20 здоровых добровольцев. В исследование не включались больные с первичной патологией почек и сахарным диабетом.

Всем больным выполняли клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. 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). Цистатин С определяли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим тестом с помощью диагностического набора DiaSys (Германия). Нормальными значениями считали 0,58–1,02 мг/мл (Ноек, 2003). Для оценки фильтрационной функции почек рассчитывали СКФ по уровню креатинина крови соответственно по формулам MDRD (2009), СКД-EPI (2011), а также по уровню цистатина С крови по формуле Ноек и соавт. (2003): $СКФ [мл/мин/1,73м^2] = (80,35 / \text{цистатин С} [мг/мл]) - 4,32$ [15, 22, 28]. Стадии ХБП оценивались по классификации К/DOQI (2002, 2010) [15, 16]. Наличие признаков почечной недостаточности

оценивали по классификации С.И. Рябова (2000). Статистическая обработка проведена с помощью статистической компьютерной программы Statistica 6.0. Для описания распределения показателя определяли среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm m$). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате исследования I ФК ХСН был установлен у 19 (17,3%), II ФК ХСН — у 46 (41,8%), III ФК ХСН — у 37 (33,6%) и IV ФК — у 8 (7,3%) больных (рис. 1). Причинами развития ХСН являлись: АГ — у 40 (36,4%), ИБС — у 36 (32,7%), сочетание АГ и ИБС — у 34 (30,9%) пациентов (рис. 2).

При обследовании в целом по группе у больных с ХСН показатели креатинина и мочевины крови оставались в пределах принятых значений нормы,

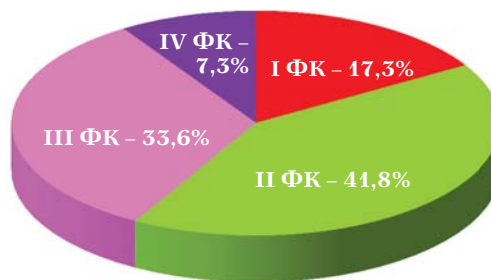


Рисунок 1. Распределение больных по ФК ХСН

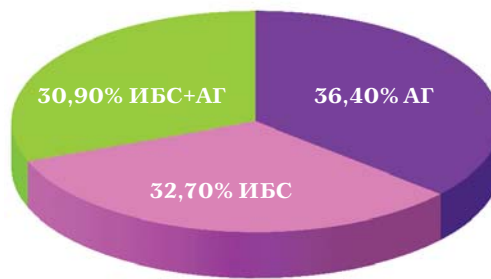


Рисунок 2. Распределение больных по этиологии ХСН

Таблица 1. Показатели функционального состояния почек у больных ХСН в сравнении со здоровыми в целом по группе ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа (больные с ХСН)	Контрольная группа (здоровые)
Мочевина крови, ммоль/л	$6,7 \pm 1,2$	$6,5 \pm 1,7$
Креатинин крови, мкмоль/л	$92,2 \pm 16,7$	$65,2 \pm 20,2$
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73 м ²	$77,6 \pm 15,9$	$102,3 \pm 13,1$
СКФ по формуле СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	$79,3 \pm 17,1$	$90,2 \pm 13,2$
Цистатин С, мг/л	$1,4 \pm 0,3^*$	$0,61 \pm 0,2$
СКФ по формуле Ноек по уровню цистатина С, мл/мин/1,73 м ²	$57,7 \pm 15,2^{**}$	$112,0 \pm 10,1$

Примечание: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$ — достоверность различия показателей в основной и контрольной группах.

Таблица 2. СКФ, рассчитанная по разным формулам у больных ХСН ($M \pm m$)

Показатели СКФ	Основная группа (больные с ХСН)				Контрольная группа (здоровые)
	I ФК	II ФК	III ФК	IV ФК	
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73 м ²	91,1 ± 12,1	89,2 ± 14,1	66,5 ± 11,2*	58,2 ± 10,1*	102,3 ± 13,1
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	85,2 ± 11,2	84,3 ± 13,1	63,2 ± 13,1*	62,2 ± 11,1*	90,2 ± 13,2
СКФ по формуле Ноек, мл/мин/1,73 м ²	73,8 ± 15,1	60,3 ± 11,2**	55,3 ± 10,1**	53,3 ± 11,1**	112,0 ± 10,1

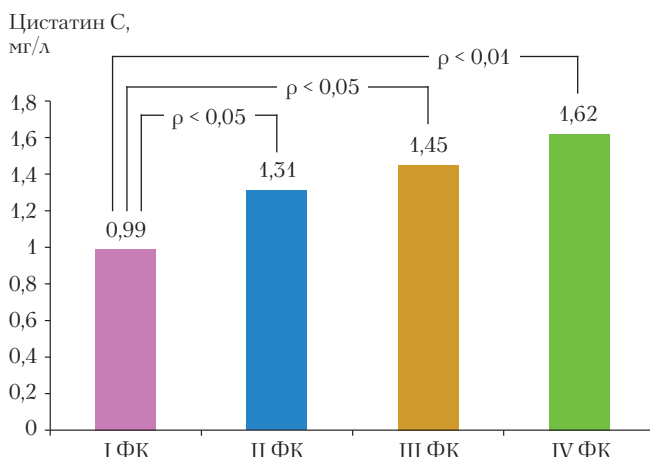
Примечание: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$ — достоверность различия показателей в основной и контрольной группах.

не выявляя признаков почечной недостаточности (С.И. Рябов, 2000). При этом расчётные СКФ по формулам MDRD и СКД-ЕРІ оказывались незначительно снижены. Одновременно уровень цистатина С был повышен у 60 (54,5%) больных с ХСН (табл. 1).

Обращало внимание, что СКФ, рассчитанная по формуле Ноек с помощью цистатина С, выявляла более низкие значения по сравнению со значениями, определяемыми по концентрации креатинина крови (формулы MDRD и СКД-ЕРІ). Это свидетельствовало о большей чувствительности подсчёта СКФ для определения признаков почечной дисфункции у больных с ХСН с помощью показателя цистатина С.

С утяжелением ФК ХСН уровень цистатина С имел тенденцию к увеличению (рис. 3). Одновременно при анализе внутри группы больных с ХСН в зависимости от тяжести ФК выявлена достоверная тенденция к снижению расчётной СКФ. При этом последняя, определяемая с использованием показателя цистатина С, изменялась более значимо (табл. 2).

При расчёте с помощью цистатина С достоверное снижение СКФ отмечалось уже со II ФК ХСН. Судя по степени снижения СКФ, стадия ХБП у больных ХСН была не тяжелее 3а.



p — достоверность разницы между I и II, III, IV ФК ХСН

Рисунок 3. Показатель цистатина С у больных ХСН в зависимости от тяжести ФК

Выводы

У больных ХСН цистатин С в целом по группе был достоверно выше в сравнении со здоровыми. С утяжелением ФК ХСН этот показатель возрастал. Одновременно расчётная СКФ имела тенденцию к снижению с утяжелением ФК ХСН. При этом СКФ, рассчитанная с помощью цистатина С выявляла более раннее её снижение в сравнении с формулами MDRD и СКД-ЕРІ. Таким образом, показатель цистатина С может рассматриваться как более чувствительный маркёр для диагностики ранних стадий ХБП у больных ХСН в реальной клинической практике.

Ⓐ

Список литературы

1. Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространённость хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН // Сердечная недостаточность. 2006. № 7 (1). С. 112–115.
2. Комарова О.В., Цыгин А.Н., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е. Цистатин С как маркёр почечных функций у детей с ХБП // Нефрология и диализ. 2010. № 12 (4). С. 271–274.
3. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2013. № 7 (81). С. 379–472.
4. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепопуляционный маркёр неблагоприятного прогноза // Терапевтический архив. 2007. № 6. С. 5–10.
5. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. и др. Изменение функции почек у больных ХСН // Сердечная недостаточность. 2007. № 8 (2). С. 89–94.
6. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. и др. Почечная гемодинамика у больных хронической сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность. 2007. № 8 (3). С. 118–123.
7. Ambrahamson M., Olafsson I., Palsdottir A. et al. Structure and expression of the human cystatin C gene // Biochem. J. 1990. Vol. 268. P. 287–294.
8. Carlson J.A., Harrington J.T. Laboratory evaluation of renal function disease // In: Schrier R.W., Gottschalk C.W., eds. Disease of the kidney, fifth ed. Little, Brown&Co, Boston e.a. 1993. P. 361–405.
9. Damman K., Navis G., Voors A.A. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and metaanalysis // J. Card. Fail. 2007. Vol. 13, № 8. P. 599–608.
10. Gokkusu C.A., Ozden T.A., Gul H., Yildis A. Relationship between plasma cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and Tx – transplant patients // Clin. Biochem. 2004. Vol. 37, № 2. P. 94–97.

11. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids // Clin. Nephrol. 1992. Vol. 38. P. 20–27.
12. 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. Vol. 65, № 2. P. 153–162.
13. Grubb A., Simonsen O., Sturfelt G. et al. Serum concentration of cystatin C, factor D and I₂ – microglobulin as a measure of glomerular filtration rate // Acta. Med. Scand. 1985. Vol. 218. P. 499–503.
14. Herget-Rosenthal S., Bokenkamp A., Hofmann W. et al. How to estimate GRF – serum creatinine, serum cystatin C or equations? // Clin Biochem. 2007. Vol. 40, № 4. P. 153–161.
15. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. National kidney foundation // Am. J. Kidney Dis. 2007. Vol. 49, № 2. P. 180.
16. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // Kidney Int. (Suppl.) 2013. Vol. 3. P. 1–150.
17. Mares J., Stejskal D., Vavrausova J. et al. Use of cystatin C determination in clinical diagnostics // Biomed. Papers. 2003. Vol. 147, № 2. P. 177–180.
18. Mussap M., Dalla Vestra M. et al. Cystatin C in more sensitive marker than creatinine for the estimation of GRF in type 2 diabetic patients // Kidney Int. 2002. Vol. 61, № 4. P. 1453–1461.
19. Mussap M., Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 2004. Vol. 41, № 5–6. P. 467–550.
20. Oddo 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. 2008. Vol. 51, № 3. P. 395–406.
21. Perrone R., Steinmain T.I., Beck G.J. et al. Utiliti of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of ¹²⁵I-iothalamate, ¹⁶⁹Yb – DTPA, ^{99m}Tc – DTPA and inulin. The modification of diet in renal disease study group // Am. J. Kidney Dis. 1990. Vol. 16. P. 224–235.
22. Pierrat A., Gravier E., Saunders C. et al. Predicting GRF in cglidren and adults: a comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz and Modification of Diet in Renal Disease formulas // Kidney Int. 2003. Vol. 64. P. 1425–1436.
23. Reinhard M., Erlandsen E. J., Randers E. Biological variation of cystatin C and creatinine // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2009. Vol. 69, № 8. P. 831–836.
24. Simonsen O., Grubb A., Thysell. The blood serum concentration of cystatin C (i-trace) as a measure of glomerular filtration rate // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1985. Vol. 45. P. 97–101.
25. Stevens L.A., Coresh J., Schmid C.H. et al. Estimating GRF using serum cystatin C alone and in combination with CKD // Am. J. Kidney Dis. 2008. Vol. 51, № 3. P. 395–406.
26. Stevens L.A., Levey A.S. Measured GRF as a confirmatory test for estimated GRF // J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 20. P. 2305–2313.
27. Tian S., Kussano E., Ohara T. et al. Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases // Clin. Nephrol. 1997. Vol. 48, № 2. P. 104–108.
28. Vervoot G., Willems H.L., Wetzel J.F. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of new (MDRD) prediction equation // Nephrol. Dial Transplant. 2002. Vol. 17. P. 1909–1913.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.



140
лет

со дня рождения
М.П. Кончаловского

- 26-27 февраля, Рязань XVIII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.ryzan2015.rnmot.ru
- 2-3 апреля, Пермь XIX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.perm2015.rnmot.ru
- 16-17 апреля, Нижний Новгород III Съезд терапевтов Приволжского федерального округа
www.nnovgorod.rnmot.ru
- 20-21 мая, Пятигорск XX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.pytigorsk2015.rnmot.ru
- 28-29 мая, Барнаул XXI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.barnaul2015.rnmot.ru
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо X Национальный конгресс терапевтов
www.congress2015.rnmot.ru
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо 14th European Congress of Internal Medicine
www.efim2015.org
- 26-27 ноября, Ростов-на-Дону IV Съезд терапевтов Южного федерального округа
www.rostov2015.rnmot.ru

Подробности на сайте www.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

2015