

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИСТАТИНА С КАК ПРЕДИКТОРА РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

© Н.В. Боровик<sup>1</sup>, М.И. Ярмолинская<sup>1,2</sup>, О.Б. Главнова<sup>1</sup>, А.В. Тиселько<sup>1</sup>, С.В. Суслова<sup>1</sup>, Е.С. Шилова<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Боровик Н.В., Ярмолинская М.И., Главнова О.Б., и др. Новые возможности использования цистатина С как предиктора ранней диагностики диабетической нефропатии // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68. — № 3. — С. 15–24. <https://doi.org/10.17816/JOWD68315-24>

Поступила: 01.03.2019

Одобрена: 11.04.2019

Принята: 10.06.2019

■ **Актуальность.** Выявление и внедрение в клиническую практику ранних неинвазивных маркеров диабетической нефропатии, а также своевременное назначение нефропротективной терапии является актуальной и важной задачей для улучшения качества жизни больных сахарным диабетом, снижения инвалидизации и смертности этих пациентов.

**Цель** — оценить возможность применения уровня цистатина С и скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формулам СКД-ЕР<sub>с<sub>ys</sub></sub> и СКД-ЕР<sub>с<sub>reat-cys</sub></sub> для ранней диагностики диабетической нефропатии у женщин с сахарным диабетом 1-го типа на этапе прегравидарной подготовки и в I триместре беременности.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 47 женщин с сахарным диабетом 1-го типа (25 беременных и 22 планирующих беременность). Всем пациенткам определяли уровень цистатина С, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации по разным формулам (проба Реберга, СКД-ЕР<sub>с<sub>r</sub></sub>, СКД-ЕР<sub>с<sub>ys</sub></sub>, СКД-ЕР<sub>с<sub>r-cys</sub></sub>), корректировали дозу и режим инсулинотерапии, проводили обучение в школе сахарного диабета.

**Результаты исследования.** Группы беременных и планирующих беременность различались по уровню гликированного гемоглобина ( $p = 0,001$ ), креатинина крови ( $p = 0,001$ ), скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной на основании пробы Реберга ( $p = 0,017$ ), по формулам СКД-ЕР<sub>с<sub>r</sub></sub> ( $p = 0,005$ ) и СКД-ЕР<sub>с<sub>r-cys</sub></sub> ( $p = 0,046$ ), и были сопоставимы по уровню креатинина мочи, цистатина С, скорости клубочковой фильтрации, определенной по формуле СКД-ЕР<sub>с<sub>ys</sub></sub> и исходя из суточной потери белка. У большинства беременных при определении скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕР<sub>с<sub>r</sub></sub> выявлена стадия С1 (87,5 %) и только у 12,5 % — стадия С2, что статистически значимо отличалось от группы пациенток, планирующих беременность, в которой процент больных со стадиями снижения скорости клубочковой фильтрации С1 и С2 оказался сопоставимым ( $p = 0,002$ ). При стадировании скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕР<sub>с<sub>ys</sub></sub> у большинства беременных также отмечена стадия С1, тогда как у большинства планирующих беременность — стадия С2. Стадия С3а в обеих группах была установлена только при расчете скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕР<sub>с<sub>ys</sub></sub>. При стадировании скорости клубочковой фильтрации по пробе Реберга большинство женщин из обеих групп было отнесено к стадии С1, а процентное соотношение женщин со стадиями С1 и С2 в группах, планирующих беременность, и беременных женщин статистически значимо не отличалось.

**Заключение.** Результаты исследования показали, что определение сывороточного уровня цистатина С и скорости клубочковой фильтрации повышает надежность диагностики поражения почек у больных сахарным диабетом 1-го типа при нормальном уровне креатинина в крови и отсутствии снижения скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной с использованием креатинина.

■ **Ключевые слова:** сахарный диабет; хроническая болезнь почек; цистатин С; скорость клубочковой фильтрации; диабетическая нефропатия; беременность.

## PROSPECTS OF USING CYSTATIN C AS AN EARLY PREDICTOR OF DIABETIC NEPHROPATHY

© N.V. Borovik<sup>1</sup>, M.I. Yarmolinskaya<sup>1,2</sup>, O.B. Glavnova<sup>1</sup>, A.V. Tiselko<sup>1</sup>, S.V. Suslova<sup>1</sup>, E.S. Shilova<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

For citation: Borovik NV, Yarmolinskaya MI, Glavnova OB, et al. Prospects of using cystatin C as an early predictor of diabetic nephropathy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(3):15-24. <https://doi.org/10.17816/JOWD68315-24>

Received: March 1, 2019

Revised: April 11, 2019

Accepted: June 10, 2019

■ **Hypothesis/aims of study.** Using early non-invasive markers of diabetic nephropathy (DN) in clinical practice is important to early start of nephroprotective therapy and leads to improving the quality of life, while decreasing disability and mortality of diabetic patients. The aim of the study was to estimate the potential of using serum cystatin C and glomerular filtration rate (GFR) calculated by CKD-EPI<sub>cys</sub> and CKD-EPI<sub>cr-cys</sub> equations for an early diagnosis of DN in type 1 diabetic (T1D) women who were planning pregnancy or were in the I trimester of pregnancy.

**Study design, materials, and methods.** 47 T1D women were examined, of whom 25 individuals were pregnant and 22 ones were planning pregnancy. In all patients, glycated hemoglobin and serum cystatin C levels were determined, GFR was estimated by the creatinine clearance test, MDRD, CKD-EPI<sub>cr</sub>, CKD-EPI<sub>cys</sub>, and CKD-EPI<sub>cr-cys</sub> equations, with diabetes training done.

**Results.** The pregnant group and the planning pregnancy group were distinguished by glycated hemoglobin ( $p = 0.001$ ), serum creatinine ( $p = 0.001$ ), and GFR estimated by the creatinine clearance test ( $p = 0.017$ ), CKD-EPI<sub>cr</sub> ( $p = 0.005$ ), and CKD-EPI<sub>cr-cys</sub> ( $p = 0.046$ ) equations. There was no difference in urinary creatinine, serum cystatin C, and GFR estimated by CKD-EPI<sub>cys</sub> equation and daily urinary protein excretion between the study groups. Most pregnant women (87.5%) were in stage C1 and only 12.5% in stage C2 as determined by estimated GFR using the CKD-EPI<sub>cr</sub> formula, which was significantly different compared to the planning pregnancy group, where the percentage of women in stages C1 and C2 was comparable ( $p = 0.002$ ). In addition, most pregnant patients were in stage C1, while most of the patients planning pregnancy were referred to stage C2 by GFR estimated by CKD-EPI<sub>cys</sub> equation. Stage C3a was diagnosed in the both study groups only when CKD-EPI<sub>cys</sub> equation for GFR estimation was used. Most women from both groups were in stage C1 when GFR was estimated by the creatinine clearance test, the percentage ratio of patients in stages C1 and C2 in both groups being comparable.

**Conclusion.** Our results demonstrated that serum cystatin C and GFR estimation by CKD-EPI<sub>cys</sub> equation could improve nephropathy diagnostic accuracy among T1D patients with a normal serum creatinine level and intact GFR based on creatinine level.

■ **Keywords:** diabetes mellitus; chronic kidney disease; cystatin C; glomerular filtration rate; diabetic nephropathy; pregnancy.

Диабетическая нефропатия (ДН) — специфическое поражение почек при сахарном диабете (СД), сопровождающееся формированием узелкового гломерулосклероза. ДН может привести к развитию терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии [1]. По данным литературы, риск развития хронической почечной недостаточности (ХПН) у больных СД в 25 раз выше по сравнению с популяционными значениями [2]. По данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом, в 2016 г. частота выявления хронической болезни почек (ХБП) в РФ составила: при СД 1-го типа — 23 %, при СД 2-го типа — 6,9 %, частота регистрации новых случаев ХБП воз-

росла в 2 раза при СД 1-го типа и в 3,7 раза при СД 2-го типа [3]. Наличие поздних осложнений СД, к которым относится ДН, приводит к ранней инвалидизации и смертности больных СД. Частота встречаемости ДН при СД 1-го типа зависит от длительности заболевания, компенсации метаболических нарушений (гликемии и липидного спектра) с момента появления диабета и на всем его протяжении, а также возраста, в котором дебютировало заболевание. Так, при длительности заболевания менее 5 лет ДН выявляют у 6–18 % больных, при длительности заболевания 20–30 лет — у 35–40 % больных [4]. Частота развития ДН при дебюте СД в пубертатном возрасте составляет 45 %, при дебюте после 20 лет — 30 % [4].

ДН на доклинической стадии характеризуется функциональными и структурными изменениями почек (стадия гиперфильтрации и стадия начальных структурных изменений ткани почек — утолщение базальной мембраны капилляров, расширение мезангиального матрикса), которые могут появиться в первые 5 лет от начала заболевания и, как правило, обратимы и сложны для диагностики. ДН в основном обнаруживают на клинической стадии, когда в моче появляется белок. Несвоевременная диагностика, развитие стойкой протеинурии приводят к быстрому прогрессированию ДН до терминальной почечной недостаточности. Применение заместительной почечной терапии (гемодиализ, трансплантация почки) для лечения пациентов с поздней стадией ДН (ХПН) имеет существенное социально-экономическое значение. В развитых странах пациенты с СД составляют 20–50 % общего числа больных, нуждающихся в заместительной почечной терапии [5]. Выявление и внедрение в клиническую практику ранних неинвазивных маркеров доклинической стадии ДН, а также своевременное назначение нефропротективной терапии является актуальной и важной задачей для улучшения качества жизни больных СД, снижения инвалидизации и смертности, а также снижения расходов на лечение терминальной почечной недостаточности. Наиболее перспективным для своевременной диагностики ДН представляется определение уровня цистатина С в сыворотке крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием данного показателя.

СКФ — показатель фильтрационной способности почек, применяется для установления стадии ХБП. Точное знание СКФ необходимо для оценки функциональных возможностей почек и прогноза их работы, в том числе при планировании и во время беременности.

В настоящее время известны несколько методов вычисления СКФ. Золотым стандартом определения СКФ являются клиренсовые методы оценки функции почек с помощью экзогенных веществ. Данные методики сложны в применении и обладают высокой стоимостью, в связи с чем не используются в широкой клинической практике [6, 7]. Проба Реберга – Тареева — метод определения СКФ, основанный на оценке клиренса эндогенного креатинина. Для проведения пробы требуется вычисление объема суточной мочи, концентрации креатинина в суточной моче и в сыворотке

крови, забранной после выполнения пробы [8]. К недостаткам данного метода относится необходимость суточного сбора мочи, что представляет собой неудобство для пациента, связано с погрешностями при сборе или подсчете объема. Кроме того, у пациентов с ХБП стадии 3б–5 возможно «завышение» показателя СКФ вследствие усиления канальцевой секреции креатинина [7]. Тем не менее применение данного метода предпочтительно у пациентов с нестандартной массой тела и в ситуации оценки острого повреждения почек [6, 9]. Формула MDRD была предложена в 1999 г. группой экспертов на основании данных исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), а в 2006 г. была изменена с учетом использования стандартизированных методов расчета креатинина [9, 10]. Преимущество данной формулы заключается в отсутствии необходимости сбора суточной мочи, что удобно в условиях амбулаторной практики и в случае скрининговых исследований. Однако формула MDRD считается недостаточно точной для определения СКФ при значениях выше 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а также у представителей монголоидной расы и некоторых других этнических групп [7, 11, 12].

В 2009–2011 гг. той же группой исследователей был разработан более точный метод расчета СКФ, который может быть использован на любой стадии ХБП и у представителей всех рас — уравнение CKD-EPI. Формула создана на основании базы данных, включающей 8254 пациента. При расчете СКФ по данной формуле, так же как и в формуле MDRD, учитываются раса, пол, возраст пациента и сывороточная концентрация креатинина, не требуется сбор суточной мочи. Именно формула CKD-EPI рекомендована экспертами KDIGO как скрининговый метод выявления повреждения почек.

Однако использование расчетных методов оценки СКФ нецелесообразно в случае нестандартных размеров тела (пациенты с ампутацией конечностей, бодибилдеры), выраженного дефицита массы тела или ожирения (индекс массы тела (ИМС) <15 и >40 кг/м<sup>2</sup>), беременности, заболеваний скелетной мускулатуры (миодистрофии), вегетарианской диеты, а также в случае быстрого снижения функции почек, при решении вопроса о начале заместительной почечной терапии, у больных с почечным трансплантатом и при необходимости назначения токсичных препаратов, выводимых почками (например, химиотерапии) [7].

Цистатин С представляется перспективным маркером нарушения почечной функции. Его уровень в крови в меньшей степени, чем уровень креатинина, зависит от мышечной массы, количества белковой пищи в рационе, а также пола, возраста и расы [6, 12–15]. Исследовательская группа CKD-EPI разработала формулы определения СКФ по уровню цистатина С ( $\text{СКД-EPI}_{\text{cys}}$ ) и по уровню и цистатина С, и креатинина ( $\text{СКД-EPI}_{\text{cr-cys}}$ ) в крови на основании данных, полученных от 5352 человек. Формулы были валидизированы при сравнении с уровнем СКФ у 1119 участников исследования. При применении комбинированной формулы  $\text{СКД-EPI}_{\text{cr-cys}}$  риск ошибки в расчете СКФ более чем на 30 % значительно ниже, чем при использовании формул, основанных только на уровне креатинина или цистатина С (8,5 в сравнении с 12,8 и 14,1 соответственно,  $p < 0,001$ ) [12]. Как следствие, в 2012 г. в клинических рекомендациях KDIGO было предложено использовать расчетные формулы СКФ  $\text{СКД-EPI}_{\text{cr-cys}}$  или  $\text{СКД-EPI}_{\text{cys}}$  у пациентов с СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и отсутствием других маркеров повреждения почек с целью уточнения наличия у них ХБП, а также в диагностически неясных ситуациях [6].

Несмотря на потенциал применения цистатина С для расчета СКФ, необходимо принимать во внимание ряд факторов, которые могут повлиять на уровень цистатина С: тиреоидный статус, терапия глюкокортикостероидами, наличие ожирения, погрешности измерения в условиях острого поражения почек. Manetti et al. исследовали 181 пациента с заболеваниями щитовидной железы и установили, что уровень цистатина С был статистически значительно выше у больных с клиническим гипертиреозом и ниже — с субклиническим и клиническим гипотиреозом [16]. При достижении эутиреоидного состояния на фоне терапии уровень цистатина С возвращался к референтным значениям [16, 17]. Терапия глюкокортикостероидами также оказывает эффект на уровень цистатина С [6, 18, 19]. В частности, значения цистатина С в крови возросли на 15 % после начала терапии дексаметазоном [18] в связи с усилением экспрессии гена цистатина С на фоне лечения [19]. Кроме того, методы определения СКФ с использованием цистатина С обладают более высокой стоимостью по сравнению с креатинином, а стандартизация определения цистатина С в различных лабораториях в настоящее время отсутствует [11, 12].

В работе Stevens et al. наличие СД 2-го типа было ассоциировано с более высоким уровнем цистатина С и снижением уровня креатинина в крови (+8,5 и –3,9 % соответственно,  $p < 0,001$ ). В этом исследовании уровень цистатина С в большей степени, чем уровень креатинина, был ассоциирован с избытком веса (5,2 и 2,7 %,  $p < 0,001$ ) и ИМТ пациентов (5,2 и 2,5 %,  $p < 0,001$ ). Основываясь на полученных данных, Stevens et al. предположили, что между уровнем цистатина С и массой жировой ткани существует взаимосвязь [13]. Однако Vaxmann et al. взаимосвязи между уровнем цистатина С и массой тела не обнаружили, как, впрочем, и между уровнем цистатина С и мышечной массой [14]. С учетом повышения частоты встречаемости больных СД 2-го типа с ожирением, в том числе и среди женщин репродуктивного возраста [20, 21], использование цистатина С для оценки СКФ в данной популяции нуждается в дополнительном изучении. Обращает на себя внимание и то, что повышенный уровень цистатина С является убедительным маркером неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП. При анализе данных, полученных в результате исследования MESA, включавшего 5759 участников, Peralta et al. выявили значимо больший риск смерти в группе пациентов с ХБП, диагностированной на основании повышенного уровня цистатина С (3,23 (95 % ДИ 1,84–5,67)) или и цистатина С, и креатинина (1,93 (95 % ДИ 1,27–2,92)), чем при ХБП, установленной на основании только повышенного уровня креатинина (0,80 (95 % ДИ 0,50–1,26)) [22]. В работе Stevens et al., выполненной на популяции пациентов с ХБП, повышенный уровень цистатина С был ассоциирован с артериальной гипертензией [13]. Однако в ряде популяционных исследований было показано, что уровень цистатина С может служить биомаркером повышенного риска развития сердечно-сосудистых событий независимо от наличия ХБП [23, 24].

**Цель исследования** — оценить возможность определения уровней цистатина С и СКФ по формулам  $\text{СКД-EPI}_{\text{cys}}$  и  $\text{СКД-EPI}_{\text{cr-cys}}$  для ранней диагностики ДН у женщин с СД 1-го типа на этапе прегравидарной подготовки и в I триместре беременности.

## Материалы исследования

В исследовании приняли участие 47 женщин с СД 1-го типа, из них 25 беременных (срок гестации — от 7 до 12 недель) и 22 пла-



нирующих беременность. Критериями включения были: продолжительность СД 1-го типа более года, планирование беременности или наличие подтвержденной маточной беременности. Критериями исключения явились: заболевание почек воспалительной природы, нелеченый гипотиреоз и гипертиреоз, ожирение, прием глюкокортикостероидов, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов рецепторов ангиотензина II. Всем пациенткам проводили общеклиническое обследование, коррекцию углеводного обмена. У каждой пациентки оценивали функциональное состояние почек: определяли уровни креатинина и цистатина С в сыворотке крови, белка в суточной моче, рассчитывали индекс массы. Сывороточную концентрацию креатинина определяли на биохимическом анализаторе UniCel DxC 600 Synchron Clinical System фирмы Beckman Coulter при помощи диагностического набора той же фирмы. Сывороточную концентрацию цистатина С определяли на биохимическом анализаторе UniCel DxC 600 Synchron Clinical System фирмы Beckman Coulter при помощи диагностического набора фирмы Audit Diagnostics. СКФ рассчитывали по пробе Реберга – Тареева и формулам MDRD, CKD-EPI<sub>cr</sub>, CKD-EPI<sub>cys</sub>, CKD-EPI<sub>cr-cys</sub>.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием стандартных пакетов статистического анализа. Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического ( $M$ ), ошибки среднего значения ( $m$ ) для признаков, имеющих непрерывное распределение, а также оценку частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Для вычисления межгрупповых различий применяли точный критерий Фишера и коэффициент корреляции Спирмена. Для непараметрического анализа использовали общий тест Краскела – Уоллиса и для попарного сравнения — тест Манна – Уитни. Критическое значение уровня значимости ( $p$ ) для проверки нулевых гипотез принимали  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Было обследовано 47 женщин с СД 1-го типа. Планирующие беременность и беременные были сопоставимы по возрасту, продолжительности СД, ИМТ. Возраст пациенток составлял от 19 до 42 лет:  $32,4 \pm 4,1$  года — в группе беременных и  $29,9 \pm 5,1$  года в группе планирующих беременность. Длительность заболевания варьировала от года до 27 лет и в группе беременных составила  $11,5 \pm 8,3$  года, а в группе

Таблица 1 / Table 1

#### Клиническая характеристика обследованных пациенток

#### Clinical characteristics of the examined patients

Показатели	Планирующие беременность ( $n = 22$ )	Беременные ( $n = 25$ )	$p$
Возраст, лет	29,86 (20–40)	32,40 (22–40)	0,066
Стаж, лет	11,57 (2–24)	11,52 (1–27)	0,982
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	22,98 (19,33–28,73)	23,03 (17,53–29,74)	0,954
Гликированный гемоглобин, %	8,36 (5,9–12,6)	6,88 (5,5–8,6)	<0,001
Срок беременности, недели	–	9,5 (5–14)	–
Креатинин крови, ммоль/л	0,077 (0,060–0,096)	0,065 (0,43–0,81)	<0,001
Креатинин мочи, мкмоль/л	11,28 (8,40–13,45)	10,89 (7,43–16,7)	0,501
Цистатин С, мг/л	1,00 (0,73–1,56)	0,98 (0,33–2,22)	0,824
Суточная потеря белка, г/сут	0,19 (0,01–0,44)	0,20 (0,03–0,90)	0,900
СКФ (проба Реберга), мл/мин	104,4 (83,0–137,0)	119,0 (86,0–185,0)	0,017
СКФ (EPI <sub>cr</sub> ), мл/мин	90,1 (66,0–135,0)	102,1 (75,0–124,0)	0,005
СКФ (EPI <sub>cys</sub> ), мл/мин	86,3 (45,0–123,0)	92,2 (58,0–182,0)	0,366
СКФ (EPI <sub>cr-cys</sub> ), мл/мин	84,68 (59,0–156,0)	94,3 (65,0–156,0)	0,046

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

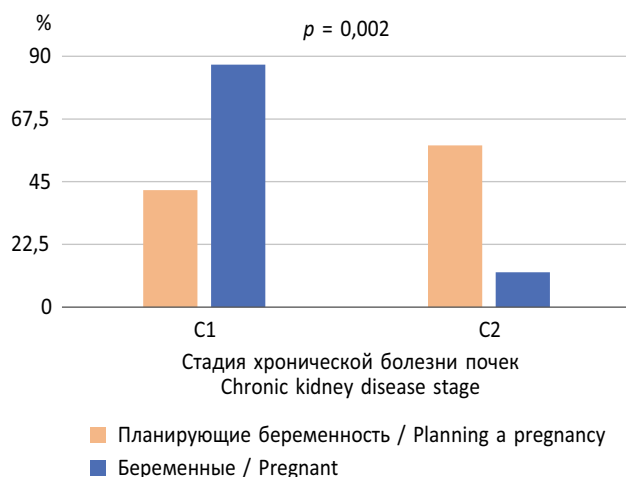
планирующих беременность —  $11,6 \pm 6,6$  года. В группе планирующих беременность средний ИМТ составил  $23,0 \pm 3,1$  кг/м<sup>2</sup>, у беременных —  $23,0 \pm 2,7$  кг/м<sup>2</sup> (табл. 1).

Среди обследованных 35 женщин получали множественные инъекции инсулина (МИИ), 12 — постоянную подкожную инфузию инсулина (ППИИ). Среднее значение гликированного гемоглобина у беременных в I триместре составило  $6,9 \pm 0,9$  %, у планирующих беременность —  $8,4 \pm 1,7$  % и статистически значимо различалось между группами ( $p = 0,001$ ).

Группы беременных и планирующих беременность с СД 1-го типа статистически значимо различались по уровню креатинина крови ( $p = 0,001$ ), а также по уровню СКФ, рассчитанному на основании пробы Реберга ( $p = 0,017$ ), по  $EPI_{cr}$  ( $p = 0,005$ ) и по  $EPI_{cr-cys}$  ( $p = 0,046$ ). При этом значимых различий по уровню креатинина в моче, цистатина С, СКФ по  $EPI_{cr}$  и суточной потере белка получено не было.

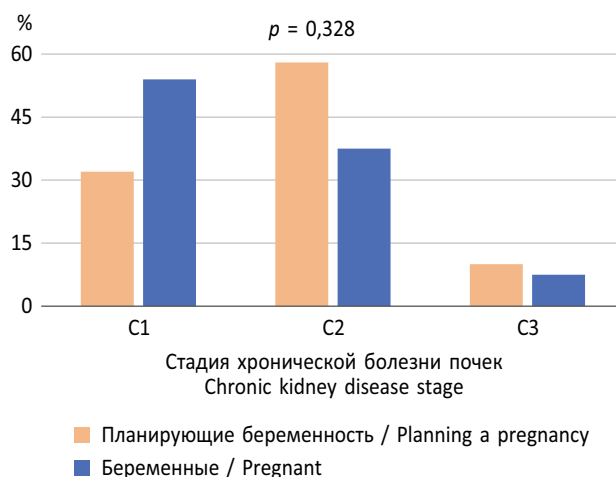
При обследовании группы планирующих беременность СКФ, рассчитанная по пробе Реберга, составила 104 мл/мин, однако при расчете СКФ с использованием цистатина С была значительно ниже и составила 86,3 мл/мин по  $EPI_{cys}$  и 84,68 мл/мин по  $EPI_{cr-cys}$ . Аналогично в группе беременных СКФ по пробе Реберга составила 119 мл/мин, тогда как при использовании формул  $EPI_{cys}$  и  $EPI_{cr-cys}$  отмечалось снижение СКФ до 92,3 и 94,3 мл/мин соответственно. В группе беременных были выявлены

корреляции между стадиями СКФ по  $EPI_{cys}$  и  $EPI_{cr}$  (коэффициент корреляции — 0,455,  $p = 0,022$ ) при использовании коэффициента корреляции Спирмена. Корреляции между СКФ в пробе Реберга и СКФ, рассчитанной по формуле  $EPI_{cys}$  (коэффициент корреляции — 0,083,  $p = 0,585$ ), а также СКФ в пробе Реберга и уровнем сывороточного цистатина С (коэффициент корреляции — 0,022,  $p = 0,887$ ) в обеих группах обнаружено не было. Большинство беременных при определении СКФ по формуле  $EPI_{cr}$  относились к стадии С1 (87,5 %) и только 12,5 % к стадии С2, что статистически значимо отличалось от группы пациенток, планирующих беременность, в которой процент больных со стадиями снижения СКФ С1 и С2 оказался сопоставимым ( $p = 0,002$ ) (рис. 1). При стадировании СКФ по формуле  $EPI_{cys}$  большинство беременных также имели С1 стадию, тогда как большинство планирующих беременность относились к стадии С2. Однако статистической значимости в этом случае получено не было. Обращает на себя внимание, что стадия С3а в обеих группах была установлена исключительно при расчете СКФ по  $EPI_{cys}$  (рис. 2). При стадировании СКФ на основании результатов пробы Реберга большинство женщин из обеих групп было отнесено к стадии С1, а процентное соотношение женщин со стадиями С1 и С2 в группах планирующих беременность и беременных статистически значимо не отличалось (рис. 3).



**Рис. 1.** Частота выявления хронической болезни почек при расчете скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД- $EPI_{cr}$  в группе планирующих беременность и беременных

**Fig. 1.** Frequency of detection of chronic kidney disease stages when estimating the glomerular filtration rate by CKD- $EPI_{cr}$  equation in the study groups



**Рис. 2.** Частота выявления хронической болезни почек при расчете скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД- $EPI_{cys}$  в группе планирующих беременность и беременных

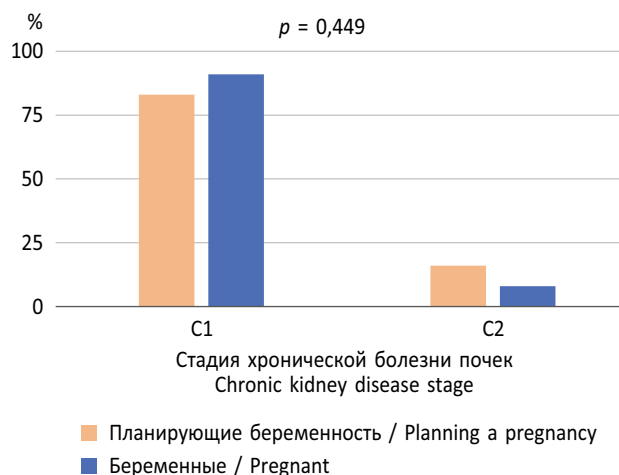
**Fig. 2.** Frequency of detection of chronic kidney disease stages when estimating the glomerular filtration rate by CKD- $EPI_{cys}$  equation in the study groups

При непараметрическом анализе с применением критерия Краскела – Уоллиса в группах планирующих беременность и беременных не было выявлено различий в уровне гликированного гемоглобина, стаже СД, ИМТ, уровне креатинина крови и суточной потере белка в зависимости от стадии СКФ по  $EP_{cys}$ . При непараметрическом анализе с помощью критерия Манна – Уитни в группе планирующих беременность и беременных также не было обнаружено различий в уровне гликированного гемоглобина, стаже СД, ИМТ, сроке беременности, уровне креатинина крови, цистатина С и суточной потере белка в зависимости от стадии СКФ в пробе Реберга. Однако в зависимости от стадии СКФ по  $EP_{cr}$  были получены достоверные различия по уровню цистатина С ( $p = 0,035$ ) в группе беременных. В группе планирующих беременность такое различие выявлено не было.

## Обсуждение

Несмотря на обнадеживающие результаты применения цистатина С для расчета СКФ, необходимо принимать во внимание ряд факторов, которые могут повлиять на уровень цистатина С и, как следствие, на интерпретацию оценки функции почек. При определении уровня цистатина С в крови существует риск лабораторной ошибки. В 2011 г. Институт справочных материалов и измерений (IRMM) выпустил сертифицированный референтный материал ERMDA471/IFCC, что сделало возможным калибровку результатов при определении цистатина С в крови. Однако иммунологические методы оценки цистатина С, используемые в настоящее время в клинической практике, по мнению исследователей, недостаточно точны [6, 12]. Возможной причиной ошибки при оценке уровня цистатина С может служить и то, что для разработки справочных материалов применяли замороженные в течение 5 лет образцы крови [12]. Еще одной причиной повышения уровня цистатина С в крови может быть воспалительный процесс [13, 25]. Stevens et al. показали, что более высокий уровень цистатина С ассоциирован с повышением уровня С-реактивного белка и лейкоцитов в крови [13]. Существуют также данные, что на уровень цистатина С может влиять курение [25].

Интересна перспектива использования цистатина С в качестве маркера снижения функции почек при СД. По данным Oberbauer et al., у пациентов с СД 1-го типа, микроальбумину-



**Рис. 3.** Частота выявления хронической болезни почек при расчете скорости клубочковой фильтрации по пробе Реберга в группе планирующих беременность и беременных

**Fig. 3.** Frequency of detection of chronic kidney disease stages when estimating the glomerular filtration rate by the creatinine clearance test in the study groups

рией и нормальной СКФ, измеренной по клиренсу иоталамата, уровень цистатина С был значимо выше по сравнению с группой контроля ( $1,27 \pm 0,18$  и  $0,52 \pm 0,15$  мг/л,  $p < 0,05$ ) в связи с уменьшением в размерах фильтрионных щелей почечных клубочков ( $53,3 \pm 0,7$  и  $54,8 \pm 0,8$  Å,  $p < 0,05$ ) [26]. Таким образом, представляется целесообразным изучение уровня цистатина С в качестве маркера прогрессирования ДН у пациентов с СД 1-го типа. T. Le Bricon, E. Thervet показали, что при расчете СКФ по уровню креатинина результат может быть завышен на 30 % [27]. L. Русси сравнил точность расчета СКФ по формулам Кокрофта – Гаулта и MDRD у 128 пациентов с СД 1-го типа. Оказалось, что значения СКФ, рассчитанные с использованием цистатина, более чувствительны для раннего выявления нарушения функции почек, особенно в диапазоне СКФ от 90 до 75 мл/мин [28]. Кроме того, в исследовании 85 пациентов с СД 1-го типа в течение 10,1 года измеряли динамику изменения СКФ (золотой стандарт). У каждого пациента за это время было выполнено в среднем 5,6 измерения. Исходное среднее значение СКФ в данной когорте соответствовало диапазону референтных значений ( $106,1 \pm 2,6$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>). Скорость снижения СКФ ( $\Delta$ СКФ) вычисляли с помощью линейной регрессии. Снижение ренальной функции наблюдалось у 19 больных, у которых значения  $\Delta$ СКФ были  $>3,3$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> в год. У таких пациентов средние значения

ДСКФ составляли: 1) по золотому стандарту — 6,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; 2) по уровню цистатина С — 6,1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; 3) по уровню сывороточного креатинина — 4,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; 4) по формуле Кокрофта – Гаулта — 3,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и 5) по формуле MDRD — 3,4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Авторы полагают, что в популяции лиц с СД 1-го типа с исходно нормальными значениями СКФ цистатин С является более точным показателем степени снижения ренальных функций, чем методы, основанные на уровне креатинина [29]. В исследование Perkins et al. были включены две группы больных СД 1-го типа — 286 пациентов с нормоальбуминурией и 248 пациентов с микроальбуминурией, имеющих нормальные показатели СКФ. В течение 4–10 лет проводили наблюдения за динамикой СКФ, рассчитанной по формуле eGFR<sub>cr-cys</sub>. Было установлено, что снижение СКФ более 3,3 % в год отмечалось у 10 % в группе с нормоальбуминурией и у 35 % в группе с микроальбуминурией [30]. В другом исследовании авторы оценивали СКФ по уровню креатинина, цистатина С и альбумина в моче. В исследовании приняли участие пациенты с СД 1-го типа, которые были разделены на три группы: с нормоальбуминурией (*n* = 63), микроальбуминурией (*n* = 30), макроальбуминурией (*n* = 32). Полученные результаты продемонстрировали, что СКФ, рассчитанная по уровню цистатина С, коррелировала со степенью альбуминурии, что свидетельствует о надежности показателя как более раннего маркера изменения функции почек у пациентов с СД [31].

По мнению ряда исследователей [27–29], цистатин С является более точным маркером снижения функции почек при ДН. В нашем исследовании СКФ, рассчитанная с использованием цистатина С, была значительно ниже, чем в пробе Реберга, что позволило диагностировать ранние изменения СКФ при ДН и своевременно начать нефропротективное лечение на этапе прегравидарной подготовки, в случае наличия беременности — своевременно начать профилактику гестоза. При выраженном поражении почек, начиная с 3-й стадией ХБП, возможно «завышение» показателя СКФ по пробе Реберга вследствие усиления канальцевой секреции. Определение уровня цистатина С и СКФ с использованием этого показателя позволит более точно установить стадию ХБП, что особенно актуально при наличии у пациентки абсолютных противопоказаний для prolongирования беременности.

## Заключение

Таким образом, результаты исследования показали, что определение сывороточного уровня цистатина С и скорости клубочковой фильтрации с применением данного показателя повышает надежность диагностики поражения почек у больных СД 1-го типа при нормальном уровне креатинина в крови и отсутствии снижения СКФ, рассчитанной с использованием креатинина. Полученные данные обосновывают целесообразность определения данного маркера в рутинной клинической практике у больных СД 1-го типа.

## Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 8-й выпуск // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — № 1S. — С. 1–112. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Y. Mayorov. 8<sup>th</sup> ed. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1S):1-112. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM20171S8>.
2. Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner ID, Morris AD. ABC of arterial and venous disease: vascular complications of diabetes. *BMJ*. 2000;320(7241):1062-1066. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7241.1062>.
3. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016) // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — № 3. — С. 160–169. [Shamkhalova MSh, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013-2016). *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):160-169. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM9687>.
4. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ*. 2004;328(7448):1105. <https://doi.org/10.1136/bmj.38070.450891.FE>.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Incidence of endstage renal disease among persons with diabetes — United States, 1990-2002. *MMWR Morb Wkly Rep*. 2005;54(43):1097-1100.
6. Abboud O, Adler S, Bertram K. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;3(1):1-150.
7. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Нефрология. —



2012. — Т. 16. — № 1. — С. 89–115. [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, et al. Natsional'nye rekomendatsii. khronicheskaya bolezni' pochek: osnovnye printsiipy skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podkhody k lecheniyu. *Nephrology*. 2012;16(1):89-115. (In Russ.)]
8. Проба Реберга – Тареева // Клиническая нефрология — 2010. — № 6. — С. 78–79. [Proba Reberga-Tareeva. *Clinical Nephrology*. 2010;(6):78-79. (In Russ.)]
9. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Часто задаваемые вопросы о скорости клубочковой фильтрации // Клиническая нефрология. — 2009. — № 3. — С. 35–42. [Arutyunov GP, Oganezova LG. Frequently asked questions about glomerular filtration rate. *Clinical Nephrology*. 2009;(3):35-42. (In Russ.)]
10. Tangri N, Stevens LA, Schmid CH, et al. Changes in dietary protein intake has no effect on serum cystatin C levels independent of the glomerular filtration rate. *Kidney Int*. 2011;79(4):471-477. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.431>.
11. Fabbian F, Pala M, Monesi M, et al. The estimation of glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients may depend on the equation used. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(20):2791-2797.
12. Delanaye P, Cavalier E, Cristol JP, Delanghe JR. Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: impact on the estimation of glomerular filtration rate. *J Nephrol*. 2014;27(5):467-475. <https://doi.org/10.1007/s40620-014-0087-7>.
13. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int*. 2009;75(6):652-660. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.638>.
14. Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):348-354. <https://doi.org/10.2215/CJN.02870707>.
15. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA*. 2011;305(15):1545-1552. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.468>.
16. Manetti L, Pardini E, Genovesi M, et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest*. 2014;28(6):346-349. <https://doi.org/10.1007/bf03347201>.
17. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, et al. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int*. 2003;63(5):1944-1947. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00925.x>.
18. Poge U, Gerhardt T, Bokenkamp A, et al. Time course of low molecular weight proteins in the early kidney transplantation period — influence of corticosteroids. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(11):2858-2863. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh341>.
19. Bjarnadottir M, Grubb A, Olafsson I. Promoter-mediated, dexamethasone-induced increase in cystatin C production by HeLa cells. *Scand J Clin Lab Invest*. 1995;55(7):617-623. <https://doi.org/10.3109/00365519509110261>.
20. Holden SH, Barnett AH, Peters JR, et al. The incidence of type 2 diabetes in the United Kingdom from 1991 to 2010. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(9):844-852. <https://doi.org/10.1111/dom.12123>.
21. Peng TY, Ehrlich SF, Crites Y, et al. Trends and racial and ethnic disparities in the prevalence of pregestational type 1 and type 2 diabetes in Northern California: 1996-2014. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):177 e171-177 e178. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.10.007>.
22. Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ, et al. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(1):147-155. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010050483>.
23. Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, et al. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation*. 2010;121(22):2388-2397. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901413>.
24. Barr EL, Reutens A, Magliano DJ, et al. Cystatin C estimated glomerular filtration rate and all-cause and cardiovascular disease mortality risk in the general population: AusDiab study. *Nephrology (Carlton)*. 2017;22(3):243-250. <https://doi.org/10.1111/nep.12759>.
25. Liu X, Foster MC, Tighiouart H, et al. Non-GFR determinants of low-molecular-weight serum protein filtration markers in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(6):892-900. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.07.021>.
26. Oberbauer R, Nenov V, Weidekamm C, et al. Reduction in mean glomerular pore size coincides with the development of large shunt pores in patients with diabetic nephropathy. *Exp Nephrol*. 2001;9(1):49-53. <https://doi.org/10.1159/000020698>.
27. Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, et al. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem*. 2000;46(8 Pt 1):1206-1207.
28. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem*. 2007;53(3):480-488. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.076042>.
29. Premaratne E, MacIsaac RJ, Finch S, et al. Serial measurements of cystatin C are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(5):971-973. <https://doi.org/10.2337/dc07-1588>.
30. Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE, et al. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1353-1361. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006080872>.
31. Domingueti CP, Foscolo RB, Simoes ESAC, et al. Evaluation of creatinine-based and cystatin C-based equations for estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetic patients. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(2):108-116. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000151>.

# ■ Информация об авторах (Information about the authors)

*Наталья Викторовна Боровик* — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-0835-6741>; SPIN-код: 9010-7276. **E-mail:** borovik1970@yandex.ru.

*Мария Игоревна Ярмолинская* — д-р мед. наук, профессор РАН, руководитель отдела эндокринологии репродукции, руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза». ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; профессор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. SPIN-код: 3686-3605. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

*Ольга Борисовна Главнова* — врач-эндокринолог отделения гинекологической эндокринологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** o.glavnova@mail.ru.

*Алена Викторовна Тиселько* — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-2512-833X>. SPIN-код: 5644-9891. **E-mail:** alenadoc@mail.ru.

*Светлана Валерьевна Суслова* — врач-эндокринолог отделения гинекологической эндокринологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** sv07s@mail.ru.

*Екатерина Сергеевна Шилова* — врач-эндокринолог, младший научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; младший научный сотрудник. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-5225-6054>. SPIN-код: 9703-5970. **E-mail:** katia.shilova@gmail.com.

*Natalia V. Borovik* — MD, PhD, Senior Researcher. The Department of Endocrinology of Reproduction, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0835-6741>; SPIN-code: 9010-7276. **E-mail:** borovik1970@yandex.ru.

*Maria I. Yarmolinskaya* — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor of the Russian Academy of Sciences, the Head of the Department of Endocrinology of Reproduction, the Head of the Diagnostics and Treatment of Endometriosis Center. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. SPIN-code: 3686-3605. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

*Olga B. Glavnova* — MD. The Department of Endocrinology of Reproduction, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** o.glavnova@mail.ru.

*Alyona V. Tiselko* — MD, PhD, Senior Researcher. The Department of Endocrinology of Reproduction, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-2512-833X>. SPIN-code: 5644-9891. **E-mail:** alenadoc@mail.ru.

*Svetlana V. Suslova* — MD. The Department of Endocrinology of Reproduction, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** sv07s@mail.ru.

*Ekaterina S. Shilova* — MD, Junior Researcher. The Department of Endocrinology of Reproduction, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Junior Researcher. V.A. Almazov NMRC, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-5225-6054>. SPIN-code: 9703-5970. **E-mail:** katia.shilova@gmail.com.