

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1-07

Диагностическое значение цистатина С и коллагена IV типа у больных артериальной гипертензией и ожирением

С. Г. Шулькина, Е. Н. Смирнова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия

Контактная информация:

Шулькина Софья Григорьевна,
ФГБОУ ВО ПГМУ
им. акад. Е. А. Вагнера
Минздрава России,
ул. Петropавловская, д. 26, Пермь,
Россия, 614000.
E-mail: shulkina-s@mail.ru

Статья поступила в редакцию
10.07.17 и принята к печати 27.09.17.

Резюме

Цель исследования — изучить диагностическое значение цистатина С и коллагена IV типа мочи у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением для ранней диагностики нарушения функции почек. **Материалы и методы.** В исследование были включены 170 человек в возрасте от 25 до 55 лет: 90 пациентов с ожирением, метаболическими нарушениями и артериальной гипертензией (АГ) («осложненное ожирение»), 50 — с ожирением без метаболических нарушений («метаболически неосложненное ожирение») и 30 человек с АГ без ожирения. Группу контроля составили 50 здоровых респондентов без ожирения. Исследованы клинико-биохимические показатели, уровни лептина, резистина, адипонектина, цистатина С в сыворотке крови и мочи, альбуминурия, коллагена IV в моче. **Результаты.** В группах больных АГ выявлены взаимосвязи между уровнем цистатина С и триглицеридами, артериальным давлением (АД), лептином, резистином, индексом инсулинорезистентности и альбуминурией. У больных АГ расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Ноек выявил снижение функции почек при оптимальном уровне СКФ по формуле СКД-EPI. Установлена ассоциация между сывороточным цистатином С и степенью ожирения, моченая экскреция подобной взаимосвязи не выявила. В группе ожирения без метаболических нарушений и АГ установлено повышение мочевой экскреции цистатина С при нормальной СКФ и альбуминурии. В группах с АГ выявлено увеличение мочевой экскреции коллагена IV типа и его взаимосвязь с альбуминурией, уровнем АД и общим холестерином. **Заключение.** У пациентов с АГ установлена взаимосвязь цистатина С в крови и моче с уровнем адипокинов, что подтверждает значимость гормональной активности жировой ткани в развитии клубочковой и канальцевой дисфункции почек. Увеличение мочевой экскреции коллагена IV типа у больных АГ свидетельствует об инициации процессов нефросклероза, причем наличие ожирения усугубляет этот процесс.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, адипокины, цистатин С, почки

Для цитирования: Шулькина С. Г., Смирнова Е. Н. Диагностическое значение цистатина С и коллагена IV типа у больных артериальной гипертензией и ожирением. Артериальная гипертензия. 2017;23(6):552–560. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-552-560

Diagnostic value of cystatin C and collagen type IV in patients with hypertension and obesity

S. G. Shulkina, E. N. Smirnova

Perm State University of Medicine named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia

Corresponding author:

Sofia G. Shulkina,
Perm State University of Medicine
named after Academician E. A. Wagner,
26 Petropavlovskaya street, Perm,
614000 Russia.
E-mail: shulkina-s@mail.ru

Received 10 July 2017;
accepted 27 September 2017.

Abstract

Objective. To study the role of cystatin C and collagen type IV as early diagnostic markers of chronic kidney disease in patients with arterial hypertension (HTN) and obesity. **Design and methods.** We included 170 people aged 25–55 years old: 90 patients with obesity, metabolic disorders and HTN (“the group of complicated obesity”), 50 — with obesity without metabolic disturbances (“metabolically healthy obesity”), and 30 hypertensive subjects without obesity. Control group consisted of 50 healthy individuals without obesity. We assessed clinical and biochemical indicators, leptin levels, resistin, adiponektin, cystatin C in blood and urine, albuminuria, and collagen IV. **Results.** In groups of hypertensive patients we found associations between cystatin C level with triglycerides, blood pressure (BP), leptin, resistin, insulin resistance index and albuminuria. Glomerular filtration rate calculated by Hoek’s formula showed decreased kidney function while eGFR by CKD-EPI formula was optimal. Serum cystatin C level correlated with degree of obesity, while urinary excretion of cystatin C showed no association. Patients with «metabolically healthy obesity» showed increased urinary excretion of cystatin C while GFR and albuminuria were within normal values. Hypertensive patients demonstrated higher urinary excretion of collagen type IV and its association with albuminuria, BP level and cholesterol level. **Conclusions.** In HTN, serum cystatin C concentration is associated with adipokine levels that confirms the role of hormonal activity of adipose tissue in the development of glomerular and tubular kidney dysfunction. Increased urinary excretion of collagen type IV in hypertensive patients indicates nephrosclerosis, which is augmented in obesity.

Key words: arterial hypertension, obesity, adipokines, cystatin C, kidneys

For citation: Shulkina SG, Smirnova EN. Diagnostic value of cystatin C and collagen type IV in patients with hypertension and obesity. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(6):552–560. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-552-560

Введение

По данным исследования ЭССЕ-РФ распространенность хронической болезни почек (ХБП) у больных артериальной гипертензией (АГ) составляет 36,6%, при этом наличие ожирения ассоциировано с увеличением этого показателя в 1,21 раза [1]. Известно, что ожирение является самостоятельным фактором риска (ФР) снижения функции почек: увеличение индекса массы тела (ИМТ) на каждые 10% повышает вероятность стойкого снижения скорости

клубочковой фильтрации (СКФ) в 1,27 раза, что, вероятно, обусловлено развитием олигонефронии при ожирении [1, 2]. У больных с ожирением существенные изменения в почечную гемодинамику вносят гормоны системы регуляции артериального давления (АД) и адипокины. Среди адипокинов, связывающих АГ, ожирение, инсулинорезистентность, воспалительные реакции и поражение почек, наибольшая роль отводится лептину, резистину, висфатину и адипонектину [3, 4]. По данным

ЭССЕ-РФ, легкая дисфункция почек (СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-EPI) у больных АГ составила 34,8% [1], при этом доказано, что снижение функции почек является независимым ФР неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [5]. С внедрением новых маркеров дисфункции почек, таких как цистатин С, коллаген IV типа в моче, открылись новые возможности ранней диагностики нарушений функции почек. Цистатин С в настоящее время рассматривается как «золотой стандарт» определения СКФ как интегрального показателя функции почек, а его исследование в моче позволяет оценить степень тубулярных нарушений. Коллаген IV типа является основным компонентом базальной мембраны клубочков и канальцев, а также мезангиального матрикса. Доказано, что определение коллагена IV в моче позволяет оценить процессы фиброгенеза в почках, когда СКФ и альбуминурия остаются в диапазоне нормальных значений [6–10].

Цель исследования — оценить диагностическое значение цистатина С и коллагена IV типа мочи на ранних стадиях формирования ХБП у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением.

Материалы и методы

Обследовано 170 человек в возрасте от 25 до 55 лет. Больные были разделены на 3 группы. Первая группа включала 90 пациентов (женщин — 61%) с ожирением (критерии ВОЗ) с метаболическими нарушениями (критерии IDF, 2005) в сочетании с АГ — осложненное ожирение (ОО). Вторая группа была представлена 50 пациентами (женщин — 65%) с ожирением без метаболических нарушений, соответствующих метаболическому синдрому (МС) (критерии ВОЗ, IDF 2005) — метаболически неосложненное ожирение (МНОж). В третью группу были включены пациенты с АГ и дислипидемией (по Фредриксону) (n = 30; женщин — 50%) без ожирения (критерии ВОЗ, 2005). Группу сравнения составили практически здоровые лица (n = 50, женщин — 50%) без ожирения. Критериями исключения из исследования были вторичные формы АГ, АГ III стадии, 3-й степени, сахарный диабет, ХБП, мочекаменная болезнь. До обследования пациенты не принимали антигипертензивную терапию и статины.

Всем пациентам проводили клинико-лабораторное обследование согласно медико-экономическим стандартам. СКФ рассчитывали по формуле СКД-EPI мл/мин/1,73 м², по уровню цистатина С СКФ рассчитывали по формуле Ноек (СКФ [мл/мин/1,73 м²] = (80,35/цистатин С

[мг/мл]) — 4,32)) [11]. Степень снижения СКФ оценивали в соответствии с национальными рекомендациями 2011 года [4]. Концентрацию цистатина С в сыворотке крови и утренней порции мочи определяли, используя наборы реагентов Human Cystatin C BioVendor (Чехия), альбуминурию — ELISA Micro-Albumin (Orgentec, Германия), коллаген IV типа в утренней порции мочи — Argutus Medical Collagen IV EIA (Daiichi Fine Chemical Co., Ltd., Япония), лептин — DBC (Канада), инсулин — ELISA Monobind Inc (Германия), резистин и адипонектин — BioVender (Чехия). Индекс инсулино-резистентности (НОМА) рассчитывался в малой модели гомеостаза.

При статистической обработке данных использовали программу Statistica 10.0. Оценивая данные с нормальным распределением, использовали среднюю величину (M) и стандартное отклонение (SD); t-критерий Стьюдента. Данные с ненормальным распределением представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [25; 75]. Для множественного сравнения между группами использовали критерий Краскела–Уоллиса, попарные сравнения в этом же модуле проводили с помощью критерия Манна–Уитни. Различия между выборками считали значимыми при $p < 0,05$. Связь признаков оценивали при помощи корреляционного анализа с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования

АГ 1–2-й степени (Европейские рекомендации по АГ, 2013) была установлена у всех больных 1-й и 3-й группы, средняя длительность АГ составила $4,1 \pm 2,5$ года, межгрупповых различий не определялось. В 1-й группе повышение триглицеридов (ТГ) было установлено у 90%, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) — у 49%, повышенный уровень липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) — у 97%, а гипергликемия (гликемия натощак $> 5,6$ ммоль/л) — у 88,9% пациентов. В 3-й группе повышенный уровень общего холестерина (ОХ) и ХС ЛПНП был установлен у 95% респондентов, низкий уровень ХС ЛПВП у — 25%, повышение ТГ — у 30%. Антропометрические, метаболические показатели и уровень АД представлены в таблице 1.

Группы, включающие больных АГ (1-й и 3-й группы), не различались по уровню систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), показателям липидного спектра и мочевой кислоты. Среднее значение ИМТ в 1-й и 2-й группах соответствовало 2-й степени ожирения, в группе МНОж показатели АД, липидного спектра, гликемии, индекса НОМА-

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ В ГРУППАХ
($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 (n = 90)	Группа 2 (n = 50)	Группа 3 (n = 30)	Группа 4 (n = 50)	p
ИМТ, кг/м ²	38,4 ± 4,4	36,0 ± 5,5	27,8 ± 2,1	27 ± 1,3	p (1–2) = нз p (1–3) = 0,01 p (1–4; 2–4) = 0,001
ОТ, см	111,8 ± 8,2	105,8 ± 6,1	96,6 ± 4,3	80,9 ± 7,24	p (1–2; 3–4) = 0,03 p (1–3; 1–4) = 0,001 p (2–3; 2–4) = 0,01
САД, мм рт. ст.	152 ± 7,1	125 ± 7,4	152 ± 4,0	125 ± 5,1	p (1–3; 2–4) = нз p (1–2,4) = 0,001 p (3–2,4) = 0,001
ДАД, мм рт. ст.	105 ± 7,2	74 ± 8,5	99,8 ± 5,1	75 ± 4,3	p (1–3; 2–4) = нз p (1–2,4) = 0,001 p (3–2,4) = 0,001
Гликемия, ммоль/л	5,8 ± 0,5	4,9 ± 0,7	4,6 ± 0,4	4,2 ± 0,5	p (1–3; 1–4) = 0,01 p (1–2) = 0,04 p (2–3; 2–4; 3–4) = нз
ТГ, ммоль/л	2,7 ± 0,5	1,2 ± 0,2	2,1 ± 0,1	1,2 ± 0,5	p (1–2; 1–4) = 0,03 p (2–3; 2–4) = 0,04 p (2–3; 3–4) = нз
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 ± 0,3	1,4 ± 0,2	1,2 ± 0,1	1,4 ± 0,1	нз
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,0 ± 0,6	2,7 ± 0,3	3,9 ± 0,6	2,4 ± 0,4	p (1–2,4) = 0,02 p (1–3; 2–4) = нз p (2–3; 3–4) = 0,02
Мочевая кисло- та, мкмоль/л	394,9 ± 81,2	290,4 ± 14,6	404,7 ± 61,6	226,2 ± 36,8	p (1–2) = 0,03 p (1–4; 2–4; 3–4) = 0,02 p (1–3) = нз

Примечание: ИТМ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; p — значимость различий; нз — нет значимых различий.

IR не отличались от группы здоровых. Обращает на себя внимание отсутствие различий по уровню резистина в группах с АГ, тогда как лептин был значимо выше, а адипонектин ниже в группе АГ в сочетании с ожирением (табл. 2).

При сравнении групп больных АГ оказалось, что 1-я и 3-я группа не различались по уровню СКФ по формуле СКД-ЕРІ, альбуминурии, цистатину С крови. Однако в группе ОО зарегистрированы более высокие показатели экскреции цистатина С и коллагена IV типа с мочой. Обращает внимание, что экскреция цистатина С с мочой в группе МНОЖ была значимо выше, чем в группе здоровых, при этом различий в СКФ и уровне цистатина С в крови получено не было (табл. 3).

Альбуминурия была установлена у 24,4% (n = 22) пациентов 1-й группы, в 3-й группе показатель оказался в два раза меньше — 13,3% (n = 4). Во 2-й

группе мы не выявили респондентов с уровнем альбуминурии А2, однако в сравнении со здоровыми показатели были существенно выше.

Были установлены значимые различия в уровне цистатина С крови в зависимости от степени ожирения: при ожирении 1-й степени (ИМТ 30–34,9 кг/м²) — 909 [700; 1085] нг/мл; 2-й степени (ИМТ 35–39,9 кг/м²) — 1200 [784; 1450] нг/мл; 3-й степени (ИМТ 40–45,9 кг/м²) — 1200 [1130; 1550] нг/мл (p < 0,01), однако подобных различий в уровне цистатина С в моче мы не установили.

По формуле СКД-ЕРІ не выявлено различий в СКФ между группами, тогда как при расчете по формуле Ноек СКФ в 1-й группе была значимо ниже, чем в группах сравнения, а в 3-й группе ниже, чем у здоровых респондентов (табл. 3).

В зависимости от СКФ в обследуемых группах больных было установлено, что полученные зна-

СРАВНЕНИЕ АДИПОКИНОВ ПО ГРУППАМ

Показатель	Значение медианы [25; 75 % перцентиль]				
	Группа 1 (n = 90)	Группа 2 (n = 50)	Группа 3 (n = 30)	Группа 4 (n = 50)	Р
Инсулин, мкМЕ/мл	19 [12; 22]	12 [11; 18]	10 [7–12]	9 [7–12]	p (1–2) = 0,04 p (1–3) = 0,02 p (1–4) = 0,01 p (2–3; 3–4) = нз
НОМА-IR	4,3 [2,9; 5,4]	2,7 [2,; 3,0]	2,1 [1,4; 2,7]	2 [1,2; 2,7]	p (1–2) = 0,01 p (1–3) = 0,01 p 3–4 = нз
Лептин, нг/мл	46,5 [29; 64]	36 [29; 43]	13,4 [8,4; 13,4]	8,7 [1,5; 12,9]	p (1–2) = 0,01 p (1–3,4) = 0,01 p (2–3,4) = 0,01 p (3–4) = 0,02
Резистин, нг/мл	4,6 [3; 6,1]	3,4 [2; 3,9]	4,7 [3,6; 5,5]	2,2 [1,7; 2,8]	p (1–2; 2–3) = 0,03 p (2–4) = 0,04 p (1–4; 3–4) = 0,02 p (1–3) = нз
Адипонектин, мкг/мл	5,91 [2,0; 7,7]	6,3 [4,7; 7,9]	7,2 [3,1; 10,1]	7,9 [4,3; 8,2]	p (1–4) = 0,03 p (1–3,4; 2–3,4; 3–4) = нз

Примечание: НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности; p — значимость различий; нз — нет значимых различий.

чения по формуле Ноек позволяют выявить больше пациентов с умеренно сниженной СКФ (соответствующей С3 стадии ХБП) [5] во всех группах (табл. 4).

Нами не выявлено взаимосвязи между уровнем цистатина С в моче и СКФ по расчетным формулам.

В группах с АГ (1 и 3) содержание резистина было связано с уровнем САД ($r = 0,42$; $p = 0,03$ и $r = 0,34$; $p = 0,03$) и ДАД ($r = 0,42$; $p = 0,03$ и $r = 0,40$; $p = 0,03$). Концентрация цистатина С в крови в этих группах коррелировала с ТГ ($r = 0,43$; $p = 0,01$; и $r = 0,52$; $p = 0,01$), резистином ($r = 0,40$; $p = 0,03$; и $r = 0,34$; $p = 0,03$), а также была отрицательно связана с СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI ($r = -0,61$; $p = 0,01$; и $r = -0,54$; $p = 0,01$). Кроме того, в 1-й группе выявлены корреляции между уровнем ДАД и ОХ ($r = 0,32$; $p = 0,04$), лептином ($r = 0,45$; $p = 0,02$), мочевой кислотой ($r = 0,35$; $p = 0,02$), а также дополнительно установлена связь цистатина С в крови с уровнем лептина ($r = 0,33$; $p = 0,04$) и альбуминурией ($r = 0,55$; $p = 0,01$). В группе МНОж уровни лептина и резистина коррелировали с индексом НОМА-IR ($r = 0,42$; $p = 0,04$ и $r = 0,57$; $p = 0,001$), а также были обратно связаны с СКФ ($r = -0,32$; $p = 0,04$ и $r = -0,5$; $p = 0,03$).

В группах 1 и 3 имела место отрицательная связь адипонектина с ТГ ($r = -0,50$; $p = 0,02$) и резистином ($r = -0,45$; $p = 0,02$). В группах с АГ (1-я

и 3-я группы) установлена положительная корреляция альбуминурии с коллагеном IV типа ($r = 0,6$; $p < 0,01$ и $r = 0,57$; $p < 0,01$), уровнем ДАД ($r = 0,70$; $p < 0,01$ и $r = 0,6$; $p < 0,01$), уровнем ОХ ($r = 0,41$; $p = 0,03$ и $r = 0,33$; $p = 0,04$) и отрицательная — с показателем СКФ, рассчитанной по обоим формулам ($r = -0,53$; $p = 0,03$ и $r = -0,61$; $p = 0,01$).

Цистатин С в моче в группах с ожирением (1 и 2) был положительно связан с окружностью талии ($r = 0,41$; $p = 0,02$ и $r = 0,31$; $p = 0,04$); уровнями глюкозы ($r = 0,41$; $p = 0,02$ и $r = 0,37$; $p = 0,04$); НОМА ($r = 0,47$; $p = 0,01$ и $r = 0,41$; $p = 0,02$); мочевой кислоты ($r = 0,31$; $p = 0,02$ и $r = 0,30$; $p = 0,04$), лептина ($r = 0,30$; $p = 0,04$ и $r = 0,29$; $p = 0,04$) и резистина ($r = 0,40$; $p = 0,02$ и $r = 0,31$; $p = 0,04$). В группах с АГ была установлена отрицательная связь цистатина С в моче с ХС ЛПВП ($r = -0,42$; $p = 0,03$ и $r = -0,30$; $p = 0,04$).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования подтверждают, что ожирение, как и АГ, является фактором риска снижения функции почек [12]. В свою очередь уровень СКФ ниже 75 мл/мин/1,73 м² является дополнительным фактором неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза [13]. В исследовании ЭССЕ-РФ у 34,8% больных АГ (возрастная группа 25–65 лет) выявлено незначительное сниже-

Таблица 3

СРАВНЕНИЕ ПОЧЕЧНЫХ МАРКЕРОВ В ГРУППАХ

Показатель	Значение медианы [25; 75 % перцентиль]				
	Группа 1 (n = 90)	Группа 2 (n = 50)	Группа 3 (n = 30)	Группа 4 (n = 50)	p
СКФ мл/мин/1,73 м ² , (СКД EPI)	96,6 [86,0; 110,0]	99,5 [80,0; 109,0]	90,0 [84,0; 97,5]	96,5 [88,0; 105]	нз
СКФ мл/мин/1,73 м ² , (Ноек)	75,2 [62,0; 98,0]	105 [76; 110]	77 [68; 105]	97 [84,5; 117,5]	p (1–2) = 0,03 p (1–4) = 0,02 p (3–4) = 0,02 p (1–3; 2–4; 2–3) = нз
Цистатин С в сыворотке, нг/мл	1112 [757,0; 1400,0]	870 [700,0; 1000,0]	990 [700,0; 1110,0]	777 [690,0; 928,0]	p (1–2) = 0,04 p (1–4) = 0,02 p (1–3; 2–3,4; 2–4) = нз
Цистатин С в моче, нг/мл	33 [18,5; 50,0]	22 [3,4; 33,0]	16 [3,3; 41,0]	11 [3,0; 19,5]	p (1–2; 2–3; 3–4) = нз p (1–3) = 0,007 p (1–4) = 0,001 p (2–4) = 0,04
Альбуминурия, мг/мл	28 [20,0; 31,0]	14 [5,3; 25,0]	24 [15,0; 26,0]	10 [5,3; 14,3]	p (1–2; 2–3) = 0,02 p (1–3) = нз p (2–4) = 0,04 p (1–2; 3–4) = 0,01
Коллаген IV типа, мкг/ммоль креатинина	3 [1,1; 8,0]	0,3 [0,06; 1,9]	0,5 [0,1; 3,5]	0,2 [0,03; 1,5]	p (1–2; 1–4) = 0,01 p (2–3; 1–3; 3–4) = 0,04 p (2–4) = нз

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; p — значимость различий; нз — нет значимых различий.

Таблица 4

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Группа 1 (n = 90)	Группа 2 (n = 50)	Группа 3 (n = 30)	Группа 4 (n = 50)
Формула СКД-EPI				
> 125	8,8 % (n = 8)	10 % (n = 5)	—	—
90 ≤ СКФ ≤ 125	58,8 % (n = 53)	70 % (n = 35)*	73 % (n = 22)	90 % (n = 45)
89–60	28,8 % (n = 26)	20 % (n = 10)	26 % (n = 8)	y 10 % (n = 5)
30 ≤ СКФ < 60	3,3 % (n = 3)*	—*	—*	—
Формула Ноек				
> 125	5,5 % (n = 5)	10 % (n = 5)	—	—
90 ≤ СКФ ≤ 125	50 % (n = 45)	56 % (n = 28)*	60 % (n = 18)	85 % (n = 40)
89–60	25,5 % (n = 23)	30 % (n = 15)	33,3 % (n = 10)	15 % (n = 7)
30 ≤ СКФ < 60	18,8 % (n = 17)*	4 % (n = 2)*	6,6 % (n = 2)*	—

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; p* — значимость различий < 0,05.

ние СКФ (по формуле CKD-EPI) [1], в нашем исследовании данная степень снижения зарегистрирована у 28,3 % респондентов с АГ, что обусловлено более молодым возрастом обследованных и меньшей длительностью АГ. Исследования последних лет, включающих метаанализ 46 публикаций и 8 отчетов на группе, состоявшей из более чем 4500 пациентов, показал, что расчет СКФ по сывороточному цистатину С может быть более точным, чем традиционно применяемая оценка по креатинину [7, 14]. В нашем исследовании незначительное снижение функции почек (по формуле CKD-EPI) было выявлено в среднем у каждого 4-го респондента с АГ и ожирением, тогда как при расчете СКФ по уровню цистатина С данный показатель был существенно выше во всех группах с умеренным снижением функции ($30 < \text{СКФ} < 60$ мл/мин/1,73 м²). Таким образом, снижение функции почек в группе ОО составило 44,4 %, в группе АГ без ожирения — 40 %, в группе МНОЖ — 34 %.

Исследования показали, что экспрессия гена цистатина С в жировой ткани в 2–3 раза выше, чем при нормальном ИМТ, что объясняет повышенное содержание цистатина С в сыворотке крови больных ожирением. В нашем исследовании установлена связь цистатина С с уровнем лептина, окружностью талии, что подтверждает рост концентрации цистатина при увеличении степени абдоминального ожирения. Однако приводятся данные, что цистатин С в сыворотке отражает ренальный статус вне зависимости от степени ожирения [6, 7, 10, 14, 15]. Цистатин С является ингибитором цистеиновых протеиназ, он постоянно синтезируется всеми ядродержащими клетками, в том числе и клетками жировой ткани, полностью фильтруется и не секретируется проксимальными канальцами. С одной стороны, повышение цистатина С в жировой ткани носит протективный характер, блокируя катепсиновые протеиназы. С другой стороны, он уменьшает разрастание адипозной ткани, так же, как и при атеросклерозе, ингибируя цистеиновые протеиназы и предотвращая развитие атеросклеротических повреждений в стенке сосудов. С другой стороны, повышение концентрации цистатина С в сыворотке крови сопровождается снижением его концентрации в стенке артерий, что увеличивает риск неблагоприятных кардиоваскулярных исходов [7, 14].

Изучению цистатина С мочи как маркера тубулярной дисфункции посвящено немного работ. Так, было показано, что цистатин С в моче может служить маркером канальцевой дисфункции и не зависит от СКФ, в частности, у больных с диабетической нефропатией [16]. В работе японских исследователей была доказана роль цистатина С в моче как

показателя повышения неблагоприятных кардиоваскулярных исходов [10]. В нашей работе отсутствует взаимосвязь мочевого уровня цистатина с СКФ, что может свидетельствовать о дисфункции канальцев при сохраненной функции клубочков, что подтверждает результаты других авторов [10, 16].

Интересным представляется взаимосвязь маркеров почечной дисфункции с гормонами жировой ткани. Так, в работах последних лет было показано, что резистин, являясь цистеинсодержащим пептидом, участвует в воспалительных процессах, снижает уровень NO-синтазы в эндотелии, способствует повышению проницаемости гломерулярного барьера для альбумина, что объясняет его взаимосвязь с прогрессированием ХБП [17]. Доказана связь гиперлептинемии с альбуминурией [4]. Показано, что лептин может индуцировать продукцию факторов роста мезангиальными клетками, синтез коллагена IV типа, способствуя фиброгенезу в почечной ткани [18, 19]. В свою очередь уровни альбуминурии и коллагена IV типа в моче отражают степень снижения функции почек у пациентов с АГ и МС [2, 6, 8, 9]. В нашем исследовании частота А2 в группе ОО составила 22,4 %, а в группе МНОЖ показатель альбуминурии находился в диапазоне высоких нормальных значений (до 20 мг/мл). Повышение коллагена IV типа было выявлено в группах с АГ, что свидетельствует об активации склеротических процессов в клубочке [8, 9]. Полученные взаимосвязи резистина, лептина и цистатина С, альбуминурии, коллагена IV типа в моче и СКФ в нашей работе подтверждают значимость гормональной активности жировой ткани в развитии дисфункции почек [20, 21].

Интересной представляется взаимосвязь резистина с уровнем АД, индексом инсулинорезистентности, гипертриглицеридемией и цистатином С сыворотки крови в группе АГ без ожирения. В настоящее время резистин рассматривают в качестве прогностически неблагоприятного маркера развития атеросклероза коронарных артерий. Доказано, что он оказывает прямое неблагоприятное воздействие на кардиомиоциты, особенно в условиях инсулинорезистентности и гипергликемии [17–20, 22]. Таким образом, резистин можно рассматривать в качестве неблагоприятного маркера в развитии метаболических нарушений и нарушения функции почек у больных АГ даже в отсутствие ожирения.

Интересно, что в группе МНО, не отличающейся от группы здоровых респондентов по исходным метаболическим показателям и функциональным состояниям почек, установлено повышение активности жировой ткани (лептин, резистин) и выявлены маркеры дисфункции почек — повышение

цистатина С мочи и альбуминурии. Полученная взаимосвязь адипокинов и маркеров почечной дисфункции в этой группе свидетельствует о независимом от уровня АД влиянии жировой ткани на функциональное состояние почек [23].

Выводы

1. Расчет СКФ по уровню цистатина С по формуле Ноек выявляет снижение функции почек при оптимальном уровне СКФ по формуле СКД-ЕРІ у больных АГ с ожирением и без ожирения.

2. Мочевая экскреция цистатина С не зависит от степени ожирения, тогда как уровень цистатина С в крови существенно увеличивается при повышении степени ожирения.

3. У пациентов с АГ установлена взаимосвязь цистатина С в крови и моче с уровнем адипокинов (лептина и резистина), что подтверждает значимость гормональной активности жировой ткани в развитии клубочковой и канальцевой дисфункции почек.

4. Повышение мочевого цистатина С в группе метаболически неосложненного ожирения может свидетельствовать о ранней тубулярной дисфункции почек, когда СКФ и альбуминурия остаются в пределах нормальных значений.

5. Увеличение экскреции коллагена IV типа у больных АГ свидетельствует об инициации процессов нефросклероза, причем наличие ожирения усугубляет этот процесс.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Ощепкова Е. В., Долгушева Ю. А., Жернакова Ю. В., Чазова И. Е., Шальнова С. А., Яровая Е. Б. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Системные гипертензии. 2015;12(3):19–24. [Oshchepkova EV, Dolgusheva IuA, Zhernakova IuV, Chazova IE, Shal'nova SA, Iarovaia EB et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (in the framework of the ESSE-RF study). Sistematicheskie Gipertenzii = Systemic Hypertension. 2015;12(3):19–24. In Russian].
2. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. Circ Res. 2015;116(6):991–1006.
3. Смирнова Н. Н., Купrienko Н. Б. Нефрология ожирения в педиатрии. Нефрология. 2013;6(17):37–45. [Smirnova NN, Kuprienko NB. Obesity nephrology in pediatrics. Nefrologiya = Nephrology. 2013;6(17):37–45. In Russian].
4. Чучелина О. А. Адипокины жировой ткани и их роль в прогрессировании патологии почек. Международный медицинский журнал. 2015;2:24–28. [Chuchelina OA. Adipokines of adipose tissue and their role in progression of renal disease.

Mezhdunarodniy Meditsinskiy Zhurnal = International Medical Journal. 2015;2:24–28. In Russian].

5. Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В., Кобалава Ж. Д., Бобкова И. Н., Виллевалде С. В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014;8:7–37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37 [Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, Kobalava ZhD, Bobkova IN, Villevalde SV et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology. 2014;8:7–37. In Russian. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37]

6. Климонтов В. В., Еременко Н. В., Мякина Н. Е., Фазуллина О. Н. Цистатин С и коллаген IV типа в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа. Сахарный диабет. 2015;1:87–93. doi:10.14341/DM2015187–93 [Klimontov VV, Eremenko NV, Myakina NE, Fazullina ON. Cystatin C and collagen type IV in diagnostics of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients. Saharnyj Diabet = Diabetes Mellitus. 2015;1:87–93. In Russian. doi:10.14341/DM2015187–93].

7. Вельков В. В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики (Часть 1). Клинико-лабораторный консилиум. 2010;5:23–31. [Velkov VV. Cystatin C: new opportunities and new tasks for laboratory diagnostics (Part 1). Kliniko-laboratornyy Konsilium = Clinical Laboratory Consilium. 2010;5:23–31. In Russian].

8. Enomoto D, Okura T, Nagao T, Jotoku M, Irita J, Miyoshi K et al. Relationship between renal hemodynamics and urinary type IV collagen in patients with essential hypertension. Clin Exp Hypertens. 2012;34(8):612–6. doi:10.3109/10641963.2012. 683911

9. Iida M, Yamamoto M, Ishiguro YS, Yamazaki M, Ueda N, Honjo H et al. Urinary type IV collagen is related to left ventricular diastolic function and brain natriuretic peptide in hypertensive patients with prediabetes. J Diabetes Complications. 2014;28(6):824–30. doi:10.1016/j.jdiacomp. 2014.08.005

10. Satoh-Asahara N, Suganami T, Majima T, Kotani K, Kato Y, Araki R et al. Urinary cystatin C as a potential risk marker for cardiovascular disease and chronic kidney disease in patients with obesity and metabolic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(2):265–73. doi:10.2215/CJN.04830610

11. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. Nephrol Dial Transplant. 2003;18(10):2024–31. doi:10.1093/ndt/gfg349

12. Крячковская А. А., Савельева С. А., Галлямов М. Г., Кутырина И. М. Роль ожирения в поражении почек при метаболическом синдроме. Нефрология и диализ. 2010;1:34–38. [Kryachkovskaya AA, Savelyeva SA, Gallyamov MG, Shestakova MV, Kutiryna IM. The role of obesity in renal injury in patients with metabolic syndrome. Nefrologiya i Dializ = Nephrology and Dialysis. 2010;1:34–38. In Russian].

13. Кузьмин О. Б., Жежа В. В., Белянин В. В., Бучнева Н. В. Раннее повреждение почек у больных артериальной гипертензией: прогностическое значение и подходы к нефропротективной терапии. Артериальная гипертензия. 2016;22(5):519–527. [Kuzmin OB, Zhezha VV, Belyanin VV, Buchneva NV. Early kidney damage in patients with arterial hypertension: prognostic value and approaches to nephroprotective therapy. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(5):519–527. In Russian].

14. Ребров А. П., Куклина А. Л. Цистатин С и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии. Клиническая нефрология. 2013;2:19–24. [Rebrov AP, Kuklina AL. Characteristics of interrelation between serum cystatin C and target organ damage in arterial hypertension. Klinicheskaya Nefrologiya = Clinical Nephrology. 2013;2:19–24. In Russian].

15. Silverwood RJ, Pierce M, Hardy R, Sattar N, Whincup P, Ferro C et al. Low birth weight, later renal function, and the roles of adulthood blood pressure, diabetes, and obesity in a British birth cohort. *Kidney Int.* 2013;84(6):1262–70. doi:10.1038/ki.2013.223

16. Сенаторова А. С., Муратова Е. Г. Диагностическая ценность цистатина С в моче у детей с сахарным диабетом 1-го типа как раннего маркера диабетической нефропатии. *Казанский медицинский журнал.* 2013;2:186–190. [Senatorova AS, Muratova EG. Diagnostic value of cystatin urine level as an early marker of diabetic nephropathy in children with type 1 diabetes mellitus. *Kazanskij Medicinskij Zhurnal = Kazan Medical Journal.* 2013;2:186–190. In Russian].

17. Dan S, Aditya P, Banerjee P, Bal C, Roy H, Banerjee I. Effect of chronic kidney disease on serum resistin level. *Niger J Clin Pract.* 2014;17(6):735–8.

18. Mariusz S, Wlazel RN, Paradowski M, Banach M, Rysz M, Misztal M et al. Serum concentrations of adiponectin, leptin, resistin, ghrelin and insulin and their association with obesity indices in obese normo- and hypertensive patients — pilot study. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(7):1185–1191. doi:10.1681/ASN.2009101053

19. Lau WB, Ohashi K, Wang Y, Ogawa H, Murohara T, Ma XL et al. Role of adipokines in cardiovascular disease. *Circ J.* 2017;81(7):920–928. doi:10.1253/circj.CJ-17-0458

20. Zhang Y, Li Y, Yu L, Zhou L. Association between serum resistin concentration and hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(25):41529–41537. doi:10.18632/oncotarget.17561

21. Soltani Z, Washco V, Morse S, Reisin E. The impacts of obesity on the cardiovascular and renal systems: cascade of events and therapeutic approaches. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(2):7.

22. Александров А. А., Шацкая О. А., Кухаренко С. С., Ядрихинская М. Н., Абдалкина Е. Н., Дроздова Е. Н. и др. Резистин и диабетическая кардиомиопатия: патогенетические взаимосвязи. *Консилиум Медикум.* 2014;16(10):109–116 [Aleksandrov A, Shackaya O, Kuharenko S, Yadrinhinskaya M, Abdalkina E, Drozdova E et al. Resistin and diabetic cardiomyopathy: pathogenetic relationship. *Konsilium Medikum = Consilium Medicum.* 2014;16(10):109–116. In Russian].

23. Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Rodríguez A, Andrada P, Ramírez B, Ibáñez P et al. Increased cardiometabolic risk factors and inflammation in adipose tissue in obese subjects classified as metabolically healthy. *Diabetes Care.* 2014;37(10):2813–21. doi:10.2337/dc14-0937

Информация об авторах

Шулькина Софья Григорьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, e-mail: shulkina-s@mail.ru;

Смирнова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, e-mail: elenasm2001@mail.ru.

Author information

Sofya G. Shulkina, MD, Assistant Professor, Department of Internal Medicine and Outpatient Therapy, Perm State University of Medicine named after Academician E. A. Wagner, email: shulkina-s@mail.ru;

Elena N. Smirnova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology, Perm State University of Medicine n. a. Academician E. A. Wagner, email: elenasm2001@mail.ru.