

СУЧАСНІ ДІАГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

Кравчун Н. О., Кривовяз Ю. О.¹

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків;
¹Вінницький національний медичний університет

Діабетична нефропатія (ДН) — це специфічне ураження нирок, яке характеризується розвитком склерозу ниркових клубочків, що призводить до порушення їх функції та розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН). Нефропатія, як ускладнення цукрового діабету (ЦД), є основною причиною високої інвалідизації і смертності хворих. За даними світової статистики, тільки 50 % хворих на ЦД 1 типу із ДН доживають до 50 років, решта гине переважно від термінальної ниркової недостатності у віці 20–45 років. За прогнозами епідеміологів, до 2025 р. третину всіх хворих, які потребують проведення хронічного гемодіалізу, складатимуть хворі на ЦД. Частота виявлення ДН при ЦД значною мірою залежить від тривалості захворювання. Поширеність ДН у хворих на ЦД 1 типу з тривалістю захворювання до 10 років становить 5–6 %, до 20 років — 25–30 %, до 30 років — 35–40 %. Максимальний пік розвитку ДН припадає на термін перебігу ЦД від 15 до 20 років. Отже, частота виявлення ДН знаходиться у залежності від тривалості ЦД, і ця залежність більш детально вивчена у хворих із ЦД 1 типу. Також частота розвитку ДН залежить від віку, в якому дебютував ЦД. Так, частота виявлення ДН досягає максимальної величини (44–45 %) у осіб, у яких ЦД був виявлений у пубертатному віці, зни-

жується до 30–35 % при дебюті захворювання після 20 років і не перевищує декілька відсотків при початку захворювання після 35 років. Вважають, що ці вікові відмінності пов'язані із патологічним впливом на нирки гормональної перебудови організму під час пубертату [1].

Морфологічною основою ДН є нефроангіосклероз ниркових клубочків. Розрізняють два його види: вузликовий і дифузний. Частіше виявляють дифузний гломерулосклероз, який розвивається у 90 % хворих на ЦД 1 типу і 25–50 % хворих на ЦД 2 типу. Він характеризується нерівномірним потовщенням базальної мембрани клубочків всієї нирки, збільшенням мезангіального матриксу та помірною проліферацією мезангіальних клітин. Зміни при такій формі гломерулосклерозу прогресують повільно і досить пізно призводять до розвитку ХНН.

Вузликаний гломерулосклероз розвивається досить рано після появи симптомів діабету і швидко прогресує. Ця форма нефропатії характеризується розвитком гломерулокапілярних мікроаневризм по периферії або в центрі клубочків. У подальшому ці мікроаневризми трансформуються у гіалінові вузлики, виникає спустошення судин і обтурація їх просвіту.

До останнього часу була відсутня єдина морфологічна класифікація структурних

змін ниркової тканини при ЦД. У 2010 році Науковий комітет Товариства ниркової патології (США) вперше розробив морфологічну класифікацію патології нирок при ЦД [2]. Виділяють чотири класи гломерулярних пошкоджень при ДН: I клас включає потовщення базальної мембрани і невеликі неспецифічні зміни за даними світлової мікроскопії; при II класі визначають мезангіальну експансію (помірну Па або виражену Пб), але без вузликового склерозу або гломерулярного склерозу більше ніж 50 % клубочків; III клас морфологічних змін відповідає картині вузликового склерозу (зміни Кіммельстіля-Уільсона); IV клас — картина вираженого гломерулосклерозу (склероз більше 50 % клубочків) [2].

Клінічна класифікація стадій розвитку ДН запропонована Mogensen (1983).

Стадії діабетичної нефропатії

Доклінічні стадії

I. Стадія гіперфункції нирок.

— гіперфільтрація; гіперперфузія; гіпертрофія нирок; нормаальбумінурія (< 30 мг/доб.). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) підвищується. Розвивається дебют ЦД.

II. Стадія початкових структурних змін тканини нирок.

— потовщення базальної мембрани клубочків; експансія мезангію; гіперфільтрація; нормаальбумінурія (< 30 мг/доб.). ШКФ залишається підвищеною. Спостерігається через 2–5 років від початку захворювання на ЦД.

Клінічні стадії

III. Стадія ДН (стадія мікроальбумінурії (МАУ))

— МАУ (від 30 до 300 мг/доб.); нормальна чи помірно підвищена ШКФ, епізодична гіпертензія. Розвивається через 5–15 років від початку захворювання на діабет.

IV. Стадія вираженої ДН (стадія протеїнурії із збереженою азотвидільною функцією нирок).

— протеїнурія (> 500 мг/доб.); стійка артеріальна гіпертензія; зниження ШКФ; склероз 50–75 % клубочків. Спостерігається через 10–25 років від початку захворювання на ЦД.

V. Стадія уремії (ХНН).

— зниження ШКФ в залежності від стадії ХНН; тотальний дифузний гломерулосклероз. Спостерігається після 20 років від початку ЦД або через 5–7 років від появи протеїнурії.

Важливе значення в профілактиці ураження клубочків нирок має діагностика ДН на доклінічних стадіях. Найбільш раннім методом діагностики ДН є визначення МАУ. Альбумін є найважливішим білком плазми крові, і при різних ураженнях ниркових структур він одним із перших з'являється у сечі. Його концентрація у сечі прямо пропорційна важкості патології нирок. Рівень і динаміка МАУ дозволяють прогнозувати швидкість розвитку нефропатії задовго до появи її клінічних проявів. Залежно від кількості втраченого альбуміну виділяють: нормаальбумінурію — стан, що характеризується швидкістю екскреції альбуміну з сечею в межах від 0 до 20–30 мг/добу або 20 мкг/хв. і зустрічається у здорових осіб; мікроальбумінурію — екскреція альбуміну нижча від рівня, що визначається якісним тестом, але вища від рівня в загальній популяції (в межах від 20–30 до 300 мг/добу в сечі, зібраній за добу і 20–200 мкг/хв. у першій ранішній сечі); макроальбумінурію — стан вираженої протеїнурії, при якому втрата альбуміну перевищує 300 мг/добу або 200 мкг/хв. і характеризується прогресивним прогресуванням ниркової недостатності [3]. Поява у хворого на ЦД постійної МАУ вказує на те, що протягом наступних 5–7 років сформується клінічно виражена стадія ДН. З прогресуванням ДН протеїнурія посилюється і стає стійкою і постійною. Термінальна стадія ниркової недостатності у середньому розвивається через 7 років після початку протеїнурії.

Традиційно МАУ як екскрецію з сечею альбуміну, що не перевищує 300 мг/добу і не реєструється звичайними методами для виявлення протеїнурії, пов'язували лише з розвитком ДН. Однак упровадження в клінічну практику якісних і кількісних методів виявлення МАУ дозволило оцінити частоту цього феномена не лише у хворих на ЦД, але й у загальній популяції, особливо при

артеріальній гіпертензії та інших серцево-судинних захворюваннях. У великому популяційному дослідженні NHANES III найбільша поширеність МАУ (28,8%) встановлена у хворих на ЦД, однак досить значна частота МАУ (16%) спостерігалася і при артеріальній гіпертензії без супутніх порушень вуглеводного обміну [4].

Визначення МАУ стало більш доступним завдяки появі напівкількісного методу з використанням тест-смужок, які дозволяють виявити наявність альбуміну в сечі протягом 1 хв. Однак недоліком цього методу є те, що він дає лише напівкількісну оцінку вмісту альбуміну в сечі. Завдяки тест-смужкам можна виявляти хворих із МАУ, але для підтвердження цих даних необхідно дослідити сечу за допомогою лабораторних методик. Вміст альбуміну визначають в сечі, зібраній протягом 24 год., або у першій ранішній порції сечі, або у сечі, зібраній зранку протягом 4 год. Рівень екскреції альбуміну з сечею змінюється протягом доби і залежить від багатьох факторів. Так, він підвищується при значному вживанні білків з їжею, серцевій недостатності, важких фізичних навантаженнях, підвищені температури тіла. У той же час на зниження екскреції альбуміну з сечею впливає вживання нестероїдних протизапальних засобів та інгібіторів ангиотензин-перетворюючого ферменту. Визначення МАУ не виконують у пацієнтів з інфекціями сечовідних шляхів, гематурією, протеїнурією. Висока концентрація кетонів (> 50 ммоль/л) в сечі може призвести до псевдопозитивного результату на мікроальбумінурію. Проводити дослідження необхідно на фоні компенсації (субкомпенсації) вуглеводного обміну, не використовувати сечогінні препарати у день забору сечі. Дослідження сечі необхідно провести не менше трьох разів протягом місяця. Для нівелювання коливань рівня екскреції альбуміну з сечею протягом доби використовують співвідношення альбумін/креатинін. Альбумін у сечі здорового пацієнта присутній в концентрації, меншій ніж 3,4 мг альбуміну/ммоль креатиніну (0,03 г альбуміну/г креатиніну). На МАУ вказує співвідношення результатів від 3,4 до 33,9 мг/ммоль (30–300 мг/г), а більш ви-

сокі значення співвідношення вказують на альбумінурію (протеїнурію). Нормальними є співвідношення $\leq 2,5$ мг/ммоль у чоловіків та $\leq 3,5$ мг/ммоль у жінок. Чутливість цього методу складає 88%, а специфічність — 69%. Враховуючи варіабельність екскреції альбумінів з сечею, діагностичне значення має лише персистуюча МАУ, тобто виявлення МАУ у двох із трьох послідовних аналізах сечі за останні 3–6 місяців. Також відомо, що МАУ зустрічається у 10–40% хворих на ЦД 1 типу та 15–40% хворих на ЦД 2 типу, у яких походження альбумінурії не завжди пов'язане із ДН.

Важливо розглядати МАУ як маркер розвитку не тільки ДН, але й серцево-судинних захворювань. Вважалося, що МАУ однозначно асоціюється із зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у хворих на ЦД 2 типу так само, як і у хворих на ЦД 1 типу. Останні дослідження показали, що це характерно переважно для пацієнтів з типовими діабетичними гломерулярними пошкодженнями і МАУ. Більш того, були виявлені гетерогенні структурні зміни або навіть відсутність змін у хворих на ЦД 2 типу з МАУ. Згідно останніх даних, МАУ — це прояв генералізованої дисфункції ендотелію судин, що може пояснювати не тільки ниркову патологію, але й відому кореляцію між МАУ і кардіоваскулярними захворюваннями [5]. Враховуючи вище вказане, недоліки по визначенню МАУ роблять актуальним пошук нових ранніх, більш захищених маркерів ДН.

Перша стадія ДН, яка характеризується гіперфункцією, гломерулярною гіперфільтрацією і гіперфузією носить доклінічний характер. При ній ШКФ є підвищеною і складає ≥ 140 мл/хв./ $1,73$ м². ШКФ вважається одним із найкращих показників функції нирок, що змінюється першим. Його можна визначати за допомогою екзогенних та ендогенних маркерів клубочкової фільтрації. Екзогенними маркерами фільтрації є інулін, іогексол, іоталамат, радіонуклід ⁵¹Cr-ЕДТА та ^{99m}Tc-диетилентриамінпентаоцтова кислота. ШКФ визначається в абсолютних значеннях, таких як мл/хв., або в показниках стандартизованих на $1,73$ м² поверхні тіла людини вагою

70 кг, у такому випадку ШКФ вказується у мл/хв./1,73 м².

Визначення концентрації екзогенних маркерів є «золотим стандартом» ШКФ, проте це дослідження є високовартісним, довготривалим, трудомістким та виконується у спеціалізованих лабораторіях. При визначенні ШКФ різні екзогенні маркери можуть давати результати, що не співпадають між собою [6]. Більш зручним, але менш точним є визначення концентрацій ендогенних маркерів з подальшим розрахунком ШКФ за спеціальними формулами.

До ендогенних маркерів належать сироватковий креатинін та цистатин С. Джерелом креатиніну в сироватці є метаболізм креатину та фосфокреатину у м'язах. За добу синтезується приблизно 20 мг на кг маси тіла креатиніну, що пов'язано з м'язовою масою. Синтез креатиніну з віком зменшується. Причиною цього є зменшення м'язової маси [7]. Основна маса креатиніну у нормі фільтрується клубочками і лише 15 % секретується каналцями. Як маркер ШКФ креатинін має недоліки: 1) рівень креатиніну залежить від віку, статі, рівня метаболізму у м'язовій тканині, медикаментів, що вживаються, та водно-сольового обміну; 2) внаслідок великого функціонального резерву нирок, концентрація креатиніну може не змінюватись у випадках, коли більша частина ниркової тканини вже не функціонує; 3) при погіршенні клубочкової фільтрації виникає компенсаторне посилення каналцевої секреції креатиніну, в результаті чого виникає завищена оцінка функції нирок; 4) при будь-яких гострих змінах функції нирок сироватковий креатинін недостатньо точно відображає реальну картину до того часу, поки не досягається стабілізація стану, що виникає через 2–3 дні після ураження.

До інших неренальних факторів, що впливають на синтез креатиніну та його сироваткову концентрацію, відносять етнічну приналежність, наявність хронічних захворювань, вживання м'ясної їжі. Такі препарати, як циметидин та триметоприм інгібують секрецію креатиніну, але не впливають на ШКФ. Зміни рівня сироваткового креатиніну інерційні та не дозволяють оцінювати

швидкі зміни ШКФ, особливо при погіршенні або покращенні ренальних функцій. [8]

ШКФ, зазвичай, розраховують за рівнем сироваткового креатиніну по формулам Кокрофта-Гаулта та MDRD [9]. Формула Кокрофта-Гаулта визначена для розрахунку кліренсу креатиніну та не стандартизована на поверхню тіла. У порівнянні із показниками ШКФ, що розраховувались за екзогенними маркерами, ця формула систематично завищує кліренс креатиніну, бо не враховує його каналцеву секрецію. У формулі MDRD враховують вік, стать, етнічну приналежність. Для визначення ШКФ розроблено два варіанти формули: повна і скорочена. Для розрахунку ШКФ за допомогою повної формули крім креатиніну необхідні ще додаткові біохімічні показники, такі як альбумін і азот сечовини. Для скороченої формули необхідні лише демографічні дані (вік, стать, раса) та рівень креатиніну сироватки.

Скорочена формула MDRD:

$$\text{ШКФ} = 186 \times (\text{КС})^{-1,154} \times (\text{T})^{-0,208}$$

де КС — креатинін сироватки, мг/дл; Т — вік, роки.

Для жінок результат множать на 0,742, для осіб негроїдної раси результат множать на 1,210. Результати, отримані при використанні обох формул, співставні між собою. Діагностична надійність формули MDRD може бути визначена наступним чином: 1) при ХНН значення ШКФ у 6 % випадків може бути завищене; 2) у осіб без ХНН значення ШКФ у 29 % випадків може бути занижене; 3) у 90 % випадків показники ШКФ знаходяться у діапазоні $\pm 30\%$ від прямо визначаємих значень ШКФ; 4) формула MDRD завищує стадії ХНН у пацієнтів, що знаходяться на 2–3 стадіях важкості, але правильно класифікує пацієнтів із 4 та 5 стадіями [10].

ШКФ підвищується на початку розвитку нефропатії, але захворювання на ЦД на цьому етапі може бути не діагностоване і цей показник не визначається. Подальші стадії ДН характеризуються мікро-, макроальбумінурією та поступовим прогресуючим зниженням ШКФ аж до ХНН. На цих етапах діагностують ДН і визначають ШКФ, але встановити термін тривалості усклад-

нення вже не можливо. Зниження підвищеної ШКФ відбувається поступово: на певному етапі вона знаходиться у межах норми, але це не є показником нормальної функції нирок, адже попередньо вона була підвищеною, а значить нефропатія прогресує. Нормальні значення ШКФ можуть бути помилково розцінені як відсутність патологічних змін у нирках. Тому визначення і оцінка ШКФ не є достовірними, що і становить проблему у діагностиці захворювання. Таким чином, ДН на ранніх етапах розвитку не діагностується за допомогою ШКФ за рівнем сироваткового креатиніну.

Актуальним на сьогоднішній день є вивчення альтернативного маркера функціонального стану нирок — цистатину С. Цистатин С — низькомолекулярний білок, інгібітор цистеїнових протеїназ, ідентичний пост-гамма-глобуліну. Він вільно фільтрується у клубочках і не секретується у проксимальних каналцях нирок. Швидкість його синтезу у організмі постійна, а швидкість виведення залежить від ренальної патології: чим важча ренальна патологія, тим гірше цистатин С фільтрується у нирках і тим вищий його рівень у крові. Він синтезується усіма клітинами організму, що містять ядро. При народженні рівень цистатину С високий. Протягом першого року життя він знижується і залишається стабільним до 50 років, а потім знову підвищується. У більшості досліджень виявлено, що референтний інтервал концентрацій цистатину С у сироватці (5 і 99 перцентиль) склав: 0,52–0,90 мг/л для жінок (із середнім значенням 0,71 мг/л) і 0,56–0,98 мг/л для чоловіків (із середнім значенням 0,77 мг/л) [11]. У широкомасштабному дослідженні, яке включало 7596 осіб загальної популяції, референтний інтервал цистатину С (1 і 99 перцентиль) склав 0,57–1,12 мг/л для жінок і 0,60–1,11 мг/л для чоловіків. У цьому ж дослідженні встановили, що рівень цистатину С зростає із віком і у чоловіків він більш високий, ніж у жінок. При цьому рівень цистатину С був позитивно зв'язаний із: 1) віком — особливо після 60 років; 2) високими показниками індексу маси тіла (ІМТ); 3) палінням; 4) гіпертензією; 5) низьким рівнем ЛПВЩ; 6) високою концентрацією тригліцеридів; 7) ви-

соким рівнем С-реактивного білка. У осіб віком 60–80 років рівень цистатину С був на 40–50 % вищий, ніж у молодих осіб [12]. При обстеженні японської популяції (596 осіб віком 30–75 років) було показано, що рівень цистатину С: 1) у чоловіків вищий, ніж у жінок в середньому на 0,082 мг/л, але після 50 років ця різниця зникає; 2) позитивно зв'язаний із кількістю жирової тканини і 3) з палінням; 4) негативно зв'язаний із вживанням алкоголю; 5) збільшується кожних 10 років на 0,047 мг/л. Відповідно до віку, статі, рівню цистатину С дана когорта була розподілена на три групи: 1) у чоловіків 30–50 років рівень цистатину С складав 0,60–0,95 мг/л; 2) у жінок 30–50 років — 0,55–0,84 мг/л; 3) для осіб обох статей 51–75 років — 0,64–1,05 мг/л. Автори рекомендують при визначенні ШКФ за допомогою цистатину С враховувати стать, вік, відсоток жирової тканини, паління і вживання алкоголю [13].

Раніше вважалось, що цистатин С вільно екскретується шляхом клубочкової фільтрації, а потім підлягає повній канальцевої реабсорбції і катаболізації (без секреції). Тому, цистатин С у значних кількостях в сечі визначатись не повинен. Але виявилось, що це не так. При порушенні канальцевої функції концентрація цистатину С в сечі (u-Cys) може зростати у 200 разів, особливо при гострих пошкодженнях нирок. Як показали спеціальні вимірювання u-цистатину С у 11 здорових осіб, що проводились кожні дві години, референтний інтервал склав 0,03–0,18 мг/л і не залежав від часу доби. Таким чином, визначення u-цистатину С в добовій сечі є коректним [14]. Також вивчено екскрецію u-цистатину С у 1670 здорових осіб, у 217 пацієнтів із протеїнурією, а також у 52 хворих із ХНН. Встановлена кореляція між рівнем u-цистатину С і концентрацією креатиніну в сечі. Така ж закономірність виявлена і у пацієнтів із персистуючою протеїнурією, але без пошкодження тубулярних клітин. Середній рівень креатиніну в сечі зростав із віком і залежав від м'язової маси. На відміну від цього, рівень u-цистатину С не залежав від віку і м'язової маси. Співвідношення рівня цистатину С і креатиніну в сечі може бути маркером тубуляр-

ної дисфункції. Якщо ж це співвідношення знаходиться в нормальному діапазоні, то *u*-цистатин *C* точно відображає фільтраційну функцію клубочків [15].

У 2004 році цистатин *C* був офіційно визнаний FDA (Адміністрація харчових і лікарських препаратів США) як маркер для альтернативного визначення ШКФ. Рекомендовані формули для розрахунку ШКФ за одноразовим визначенням цистатину *C* у сироватці крові.

$$\text{ШКФ} = 91,627 \times \text{цистатин } C - 1,123 \text{ [16];}$$

$$\text{ШКФ} = 80,35 / \text{цистатин } C - 4,32 \text{ [17];}$$

$$\text{ШКФ} = 78 / \text{цистатин } C + 4 \text{ [18];}$$

$$\text{ШКФ} = 119 / \text{цистатин } C - 33 \text{ [19];}$$

$$\text{ШКФ} = 100 / \text{цистатин } C - 14 \text{ [19].}$$

Визначення сироваткового рівня цього показника може бути корисним для скринінгу ранніх стадій ХНН у хворих на ЦД [20].

Початок розвитку діабетичної нефропатії традиційно діагностується по підвищенню швидкості екскреції альбуміну (ШЕА) в сечу і/або згідно транзиторному підвищенню ШКФ (гіперфільтрація). При відсутності терапії швидкість екскреції альбуміну зростає експотенціально, а при встановленій нефропатії ШКФ знижується лінійно. Таким чином, зниження ШЕА — предиктор зниження ШКФ. Оскільки ДН краще піддається лікуванню на ранніх стадіях, проблема використання маркерів, більш ефективних, ніж визначення ШЕА, є досить актуальною. Вважається, що таким маркером може стати цистатин *C* [21]. Однак, рівень цистатину *C* у сироватці крові підвищується при серцевій недостатності, онкологічних захворюваннях, прееклампсії, хворобі Альцгеймера. Цистатин *C* — це не тільки точний маркер ШКФ, але і предиктор серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із порушенням ренальної функції, а також і маркер важкості серцевої недостатності і гострих коронарних синдромів [22].

Сироватковий рівень цистатину *C* є більш надійним раннім критерієм оцінки ренальних порушень і являє собою альтернативу формулі Кокрофта-Гаулта [23]. У одному із досліджень обстежували 29 осіб із ЦД 1 типу і 11 осіб контрольної групи. У плазмі крові визначали цистатин *C*, креатинін, кліренс креатиніну (за 24 год.).

ШКФ розраховували за креатиніном (формула Кокрофта-Гаулта), а у якості «золотого стандарту» використовували кліренс іогексолу. Показники іШКФ (іогексол) у пацієнтів знаходились у діапазоні від 35 до 132 мл/хв./1,73 м². Як виявилось, цистатин *C* більш сильно корелював з реальними значеннями ШКФ ($r = -0,8$), ніж кліренс креатиніну ($r = -0,74$), креатинін плазми ($r = -0,54$) і ШКФ по формулі Кокрофта-Гаулта ($r = -0,66$) [24].

У іншому дослідженні у 251 хворого на ЦД з м'якими порушеннями функції нирок визначали ШКФ (99-Тс-ДТРА) і визначали ШКФ за допомогою цистатину *C* і креатиніну. У порівнянні із методами, заснованими на креатиніні, рівень цистатину *C* 1,10 мг/л мав найкращі характеристики для скринінгу пацієнтів з помірними порушеннями ренальних функцій (< 60 мл/хв./1,73 м²). Автори вважають, що просте визначення сироваткового рівня цистатину *C* може бути корисним для скринінгу м'яких і помірних стадій ХНН у пацієнтів із ЦД [25].

Інше дослідження ставило за мету вивчення питання, чи може цистатин *C* бути маркером раннього розвитку нефропатії за ЦД 2 типу. Обстежували 52 пацієнта із ЦД 2 типу, яким визначали креатинін, цистатин *C*, а також швидкість екскреції альбуміну в сечу. ШКФ визначали за допомогою «золотого стандарту» (⁵¹Cr-EDTA) і за формулою Кокрофта-Гаулта (за креатиніном). Було виявлено, що негативна кореляція між цистатином *C* і іШКФ («золотий стандарт») складала $r = -0,84$, між іШКФ і креатиніном $r = -0,65$, а між іШКФ і ШКФ за креатиніном $r = 0,70$. При зниженні іШКФ від 120 до 20 мл/хв./1,73 м² сироватковий цистатин *C* підвищувався більше, ніж креатинін. Для дискримінації між пацієнтами з ЦД 2 типу і нормальною ШКФ (> 80 мл/хв./1,73 м²) та зниженою ШКФ (< 80 мл/хв./1,73 м²) діагностична точність цистатину *C* склала 90 %, для креатиніну — 77 %, а для ШКФ за креатиніном — 85 %. При граничних значеннях цистатину *C* (0,93 мг/л) кількість псевдопозитивних результатів склала 7,7 %, псевдонегативних 1,9 %. При граничному рівні креатиніну (87,5 мкмоль/л) кількість псевдопозитивних результа-

тів була 5,8%, а псевдонегативних — 17% [26].

Протягом чотирьох років у пацієнтів із ЦД 2 типу щорічно вимірювали показники іШКФ (кліренс іоталамату), які порівнювалися із результатами розрахунку ШКФ за цистатином С і креатиніном. Як виявилось, найбільшу кореляцію з вимірюваними у процесі розвитку ДН показниками іШКФ мав рівень ШКФ, розрахований за цистатином С, а не за креатиніном (формули Кокрофта-Гаулта і MDRD). Більш того, аналіз динаміки інтраіндивідуальних показників ШКФ показав, що рівень цистатину С — це більш стабільний, ніж креатинін, показник функції нирок. Вважається, що за ЦД 2 типу сироватковий рівень цистатину С «відображає значення ШКФ так же надійно, як

і рівень глікованого гемоглобіну відображає контроль глікемії». Деякі автори іноді називають цистатин С «ренальним глікованим гемоглобіном» [27].

Таким чином, проведений аналіз даних сучасної літератури засвідчує, що цистатин С сироватки крові у хворих на ЦД є найбільш точним ендogenous маркером ШКФ, ренальної дисфункції, серцево-судинних ускладнень і смертності. Він є раннім маркером ДН і її прогресування, преєклампсії, важкості гострого коронарного синдрому.

U-цистатин С є маркером тубулярної дисфункції, тубулярних інтерстиціальних захворювань.

В подальшому нами будуть проводитися власні дослідження в указаному напрямку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дедов, И. И. Диабетическая нефропатия [Текст] / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. — М.: Универсум Паблшинг, 2000. — 239 с.
2. Pathologic classification of diabetic nephropathy [Text] / T. Tervaert, A. Mooyaart, K. Aman [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2010. — Vol. 21. — P. 556–563.
3. De Zeeuw, D. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease [Text] / D. De Zeeuw, H. N. Parving, R. H. Henning // J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — Vol. 17. — P. 2100–2105.
4. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек [Текст] / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава [и др.] // Тер. арх. — 2004. — № 6. — С. 39–46.
5. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения [Текст] / М. В. Шестакова, М. Ш. Шамхалова, И. Я. Ярек-Маргитова [и др.] // Сахарный диабет. — 2011. — № 1. — С. 81–87.
6. Evaluation of the modification of diet in renal disease equation (eGFR) against simultaneous, dual marker multi sample measurements of glomerular filtration rate [Text] / A. M. Peters, N. J. Bird, I. Halsall [et al.] // Ann. Clin. Biochem. — 2009. — Vol. 46. — P. 58–64.
7. Rapid evaluation of creatinine clearance [Text] / J. Kampmann, K. Siersbaek-Nielsen, M. Kristensen [et al.] // Acta Med. Scand. — 1974. — Vol. 196. — P. 517–520.
8. Schrier, R. W. Need to intervene in established acute renal failure [Text] / R. W. Schrier // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — Vol. 15. — P. 2756–2758.
9. Cockcroft, D. W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine [Text] / D. W. Cockcroft, M. H. Gault // Nephron. — 1976. — Vol. 16. — P. 31–41.
10. Classification of chronic kidney disease by estimated glomerular filtration rate [Text] / C. Marsik, G. Endler, T. Gulesserian [et al.] // Europ. J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 38. — P. 253–259.
11. Croda-Todd, M. T. Adult cystatin C reference intervals determined by nephelometric immunoassay [Text] / M. T. Croda-Todd, X. J. Soto-Montano // Clin. Biochem. — 2007. — Vol. 40. — P. 1084–1087.
12. Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) [Text] / A. Kottgen, E. Selvin, L. A. Stevens [et al.] // Am. J. Kidney Dis. — 2008. — Vol. 51. — P. 358–394.
13. Ichihara, K. Sources of variation and reference intervals for serum cystatin C in a healthy Japanese adult population [Text] / K. Ichihara, K. Saito, Y. Itoh // Clin. Chem. Lab. Med. — 2007. — Vol. 45(9). — P. 1232–1236.
14. Conti, M. Absence of Circadian Variations in Urine Cystatin C Allows Its Use on Urinary Samples [Text] / M. Conti, M. Zater, I. K. Lallali // Clin. Chem. — 2005. — Vol. 51. — P. 272–273.
15. Uchida, K. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine [Text] / K. Uchida, A. Cotoh // Clin. Chim. Acta. — 2002. — Vol. 323. — P. 121–128.
16. Filler, G. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? [Text] / G. Filler, N. Lepage // Pediatr. Nephrol. — 2003. — Vol. 18. — P. 981–985.

17. Hoek, F. G. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate [Text] / F. G. Hoek, F. A. Kemperman, R. T. Krediet // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2003. — Vol. 18. — P. 2024–2031.
18. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation [Text] // Le Bricon [et al.] // *Clin. Chem.* — 2000. — Vol. 46. — P. 1206–1207.
19. Sjoström, P. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans [Text] // P. Sjoström, M. Tidman, I. Jones // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2005. — Vol. 65. — P. 111–124.
20. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction [Text] / M. Conti, S. Moutereau, M. Zatter [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2006. — Vol. 44 (3). — P. 288–291.
21. New and old markers of progression of diabetic nephropathy [Text] / G. Jerums, E. Premaratne, S. Panagiotopoulos [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2008. — Vol. 82. — P. 30–37.
22. Возможности использования цистатина С в кардиологии [Текст] / Н. Е. Резниченко, Е. Ю. Панфилова, Е. Н. Данковцева [и др.] // *Медицинский алфавит. Больница.* — 2009. — № 2. — С. 23–26.
23. Interest of cystatin C in screening diabetic patients for early impairment of renal function [Text] / C. Perlemoine, M. C. Beauvieux, V. Rigalleau [et al.] // *Metabolism.* — 2003. — Vol. 52 (10). — P. 1258–1264.
24. Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes: reproducibility and accuracy compared with standard measures and iohexol clearance [Text] / G. D. Tan, A. V. Lewis, T. J. James [et al.] // *Diabetes Care.* — 2002. — Vol. 25(11). — P. 2004–2009.
25. The accuracy of cystatin C and commonly used creatinine-based thods for detecting moderate and mild chronic kidney disease in diabetes [Text] / R. J. Macisaac, C. Tsalamandris, M. C. Thomas [et al.] // *Diabet. Med.* — 2007. — Vol. 24 (4). — P. 4388.
26. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients [Text] / M. Mussap, M. Dalla Vestra [et al.] // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 61 (4). — P. 1453–1461.
27. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study [Text] / B. A. Perkins, R. G. Nelson, B. E. Ostrander [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 1404–1412.

СУЧАСНІ ДІАГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

Кравчун Н. О., Кривовяз Ю. О.¹

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків;
¹Вінницький національний медичний університет

В обзорі представлені сучасні відомості щодо діабетичної нефропатії та діагностики цього грізного ускладнення цукрового діабету. На теперішній час наведені дані стосовно раннього маркера діабетичної нефропатії — цистатину С.

К л ю ч о в і с л о в а : цукровий діабет, діабетична нефропатія, цистатин С.

СОВРЕМЕННЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Кравчун Н. А., Кривовяз Ю. А.¹

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
 г. Харьков;
¹Винницкий национальный медицинский университет

В обзоре представлены современные сведения о диабетической нефропатии и диагностике этого грозного осложнения сахарного диабета. В настоящее время приведены данные о раннем маркере диабетической нефропатии — цистатине С.

К л ю ч е в ы е с л о в а : сахарный диабет, диабетическая нефропатия, цистатин С.

MODERN DIAGNOSTICAL MARKERS OF DIABETICAL NEUROPATHY

N. O. Kravchun, Yu. O. Kryvovyaz¹

*SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv;
¹ Vinnytsya National Medical University*

In the review the current literature data on diabetic nephropathy, and the diagnosis of this terrible complication of diabetes mellitus. Currently, the data on an early marker of diabetic nephropathy — cystatin C.

K e y w o r d s: diabetic neuropathy, diabetes mellitus, cystatin C.