

Г. А. ДЖУНУСБЕКОВА

ЦИСТАТИН С И НАЧАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Традиционно состояние функции почек оценивается по сывороточному уровню креатинина, но, как было отмечено в ряде исследований, этот показатель не чувствителен к умеренному снижению функции почек и излишне зависит от возраста, пола, мышечной массы, этнической принадлежности [1]. В качестве альтернативного маркера в последние годы предлагается определение уровня цистатина С (*ЦисС*) – ингибитора цистеин-протеазы, вырабатываемого практически всеми клетками человеческого организма,

поступающего в кровоток, свободно фильтрующегося в клубочках и метаболизирующегося в проксимальных канальцах [2]. Постоянство продукции *ЦисС* предохраняет организм от неконтролируемой активации протеолиза, которая чревата самыми негативными последствиями. В силу этих обстоятельств продукция *ЦисС* считается мало зависящей от различных факторов: воспаления, опухолевого роста, возраста, пола, мышечной массы и степени гидратации организма. Принято считать, что элиминация *ЦисС*

из циркуляции более чем на 99% осуществляется почками, поэтому его концентрация в сыворотке напрямую зависит от сохранности функции почек.

Признаками начальной (легкой) дисфункции почек принято считать наличие микроальбуминурии (МАУ) (уровень суточной экскреции альбумина с мочой от 30 до 300 мг/сут), снижение клиренса креатинина от 60 до 89 мл/мин и/или повышение его содержания в сыворотке крови более 132 мкмоль/л (1,5 мг/л) у мужчин и 124 мкмоль/л (1,4 мг/л) у женщин [3]. Целью настоящего исследования явилась оценка связи сывороточной концентрации цистатина С с начальными проявлениями почечной дисфункции у больных эссенциальной артериальной гипертонией (ЭАГ).

Материал и методы

В исследование было включено 60 пациентов (32 женщины, 28 мужчин) с нелеченной ЭАГ I-III степени без ассоциированных заболеваний в возрасте от 30 до 65 лет (в среднем 46,8±3,6 года) с длительностью АГ 8,0±3,5 года. В качестве группы контроля было обследовано 15 здоровых лиц сопоставимого возраста и пола.

Уровень суточной экскреции альбумина с мочой оценивали радиоиммунологическим методом набором Immunotech Albumin RIA. МАУ диагностировали при уровне экскреции альбумина с мочой в пределах 30–300 мг/сут. Расчет

СКФ осуществляли по формуле Cockcroft-Gault. Уровень СКФ от 60 до 89 мл/мин или наличие МАУ расценивали как наличие легкой почечной дисфункции у больных АГ (2 группа, n=28). При СКФ более 90 мл/мин и отсутствие МАУ отмечали отсутствие почечных нарушений (1 группа, n=38). Содержание ЦисС в сыворотке крови определялось иммуноферментным методом с помощью набора BioVender Humen Cystatin С ELISA. В качестве экстраренальных поражений органов-мишеней оценивалась толщина интимы/медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ).

Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием программы «SPSS 12.0 for Windows». Данные представлены в виде M±m. Достоверными считали различия при p<0,05.

Результаты исследования

Сывороточный уровень ЦисС значимо преобладал у больных АГ в сравнении с группой контроля (1534±128,9 и 1128±43,4 пг/мл соответственно; p=0,003). Концентрация ЦисС в сыворотке крови у практически здоровых лиц группы контроля в возрасте 30–65 лет соответствовала данным литературы [4]. Согласно W. Koenig и соавт. [4], референтный интервал концентрации ЦисС составляет 0,62–1,15 мг/л для женщин и 0,51–1,25 мг/л для муж.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных АГ

Показатели	Нормальная почечная функция	Легкая почечная дисфункция	p
Кол-во пациентов	32	28	
Возраст, лет	47,2±6,0	50,4±6,6	0,05
Пол, % мужчин	47	46	NS
Индекс массы тела, кг/м ²	26,1±3,1	26,1±3,2	NS
САД, мм рт. ст.	154±1,4	159±2,0	0,04
ДАД, мм рт. ст.	100±1,6	102±2,3	NS
Пульс, уд/мин	75±1,3	74±1,7	NS
Длительность гипертонии, лет	7,2±0,58	9,4±0,69	0,01
Наследственная отягощенность по АГ %	78	82	NS
Курение, %	22	21	NS
Креатинин крови, мкмоль/л	82,4±3,2	89,1±4,1	NS
СКФ, мл/мин	88±3,35	78,1±2,26	0,02
Глюкоза крови, ммоль/л	4,4±0,17	4,6±0,24	NS
Мочевая кислота, мкмоль/л	300±8,3	312±9,8	NS
Общий холестерин, ммоль/л	5,27±1,4	5,59±1,3	NS
МАУ, мг/сут	43,7±3,6	71,6±4,8	0,001
ИММЛЖ, г/м ²	118±4,1	131,2±5,1	0,04
ТИМ ОСА, мм	0,63±0,03	0,7±0,03	NS

Клиническая характеристика групп больных АГ представлена в табл. 1. Группа больных с легкой дисфункцией почек была старше по возрасту, имела более высокий уровень САД, большую продолжительность заболевания, значимое преобладание СКФ, уровня экскреции альбумина с мочой и ИММЛЖ.

Некоторые из вышеуказанных показателей, по которым нами были найдены различия между группами сравнения, в частности пожилой возраст, длительность гипертонии, уровень АД (прежде всего величина САД), могут оказывать самостоятельное повреждающее действие на почки. Внеренальные показатели поражения органов-мишеней (в данном случае ИММЛЖ и ТИМ ОСА) тесно взаимосвязаны с процессами почечного повреждения, что отражает развитие кардиоренального континуума.

Оценка уровня *ЦисС* у больных АГ в группах с сохранной функцией почек и начальной почечной дисфункцией показал значимое преобладание *ЦисС* во второй группе ($1376 \pm 67,61$ и $1688 \pm 145,8$ пг/мл соответственно, $p=0,04$) (рис. 1).

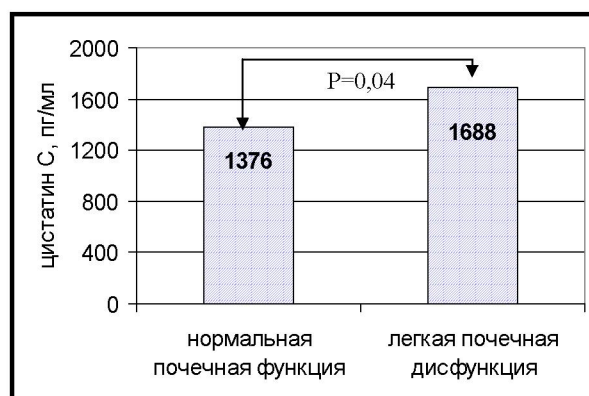
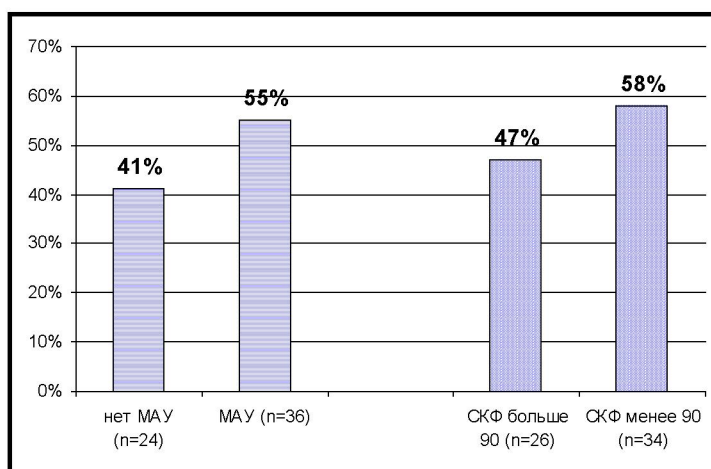


Рис. 1. Уровень цистатина С у больных АГ в зависимости от состояния почечной функции

Далее мы определили процент лиц с повышенным уровнем *ЦисС* у больных АГ в зависимости от наличия МАУ и уровня СКФ (рис. 2).

Был зарегистрирован больший процент лиц с повышенным уровнем *ЦисС* при раздельном анализе больных в зависимости от отсутствия и наличия МАУ (41 и 55%, $1419 \pm 94,2$ и $1689 \pm 100,8$ пг/мл соответственно, $p=0,05$) и величины СКФ более

Рис. 2. Процент больных АГ с повышенным уровнем цистатина С в зависимости от наличия МАУ и уровня СКФ



и менее 90 мл/мин (47 и 58%, $1438 \pm 89,23$ и $1693 \pm 85,7$ пг/мл соответственно, $p=0,04$).

Следовательно, уровень *ЦисС* можно считать чувствительным индикатором начального, преклинического ухудшения функционального состояния почек у больных АГ.

Проведенный корреляционный анализ показал наличие позитивных связей *ЦисС* с возрастом, величиной САД, выраженностью МАУ, ИММЛЖ и ТИМ ОСА, а также обратной связи с СКФ (табл. 2).

Таблица 2. Значимые корреляционные связи между сывороточным цистатином С и некоторыми клинико-лабораторными показателями

Показатель	r	p
Возраст	0,32	0,02
САД, мм рт. ст.	0,67	0,001
СКФ, мл/мин	-0,139	0,02
МАУ, мг/сут	0,54	0,0001
ИММЛЖ, г/м ²	0,225	0,1
ТИМ ОСА, мм	0,131	0,03

Полученные данные позволяют рассматривать концентрацию *ЦисС* в сыворотке крови в качестве маркера выраженности почечного и сердечно-сосудистого ремоделирования, и, следовательно, повышенного риска осложнений при АГ. Пока не до конца ясно, как на уровень *ЦисС* влияют некоторые из названных показателей. Его уровень отражает активность лизосомальных цистеиновых протеаз, обладающих выраженной эластолитической и коллагенолитической активностью, что имеет значение в повреждении внеклеточного матрикса ткани. Атеросклеротические процессы сопровождаются значительным ремоделированием внеклеточного матрикса артерий, деградацией эластина и интерстициально-го коллагена с последующей миграцией лейкоцитов и развитием атеросклеротических бляшек [5]. Недавно обнаружено, что атеросклероз характеризуется увеличением активности цистеиновых протеаз и снижением уровня их основного эндогенного ингибитора – *ЦисС*, нарушение же этого баланса приводит к деградации матрикса стенки артерий. Так или иначе, патогенетические механизмы влияния, диагностические и прогностические возможности *ЦисС* еще предстоит уточнить.

У больных АГ по сравнению с практически здоровыми лицами обнаружено повышение концентрации *ЦисС* в сыворотке крови, что позволяет оценить наличие начального ухудшения функционального состояния почек. Повышение уровня *ЦисС* в крови у больных АГ коррелирует с выраженностью почечного и сердечно-сосудис-

того ремоделирования, а следовательно, может служить предиктором повышенного риска кардиоваскулярных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есаян А.М. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии – цистатин С // Нефрология. 2005. 9(4). 16-27.
2. Mussap M., Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C // Crit Rev Clin Lab Sci. 2005. 41(5-6). 457-550.
3. Lencini G., Viazzi F., Parodi D., et al. Mild renal dysfunction and cardiovascular risk in hypertensive patients // J Am Soc Nephrol. 2004. 15 [Suppl 1]. S. 88-A90.
4. Koenig W., Twardella D., Brenner H., Rothenbacher L. Plasma concentration of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate // Clin Chem. 2005. 51(2). 321-327.
5. Sukhova G.K., Wang B., Libby, et. al. Cystatin C deficiency increases elastic lamina degradation and aortic dilatation in apolipoprotein E-null mice // Circulat. Res. 2005. 96. 368-375.

Резюме

С цистатиннің артериалды гипертониясы бар науқастарда бүйректің бастапқы дисфункциясының ерте маркері ретіндегі рөлі зерттелді. Артериалды гипертониясы бар науқастарда оның мөлшерінің көтерілуі жүрекқан тамырлар ремодельдеуімен коррелдендірілуін көрсетеді, осыған орай, ол жоғары қауіп қатер предикторы қызметін атқаруы мүмкін.

Summary

The role of Cystatin C as early marker of initial dysfunction of kidneys at patients with an arterial hypertension is investigated. It is shown, that increase of its level at patients with an arterial hypertension correlates with expressiveness and cardiovascular remodeling and, hence, can serve as predictors the increased risk.

НИИ кардиологии и внутренних
болезней МЗ РК, г. Алматы

Поступила 10.03.08г.