

**Conclusions.** The obtained results show effectiveness of hepatoprotector Glutargin and multiprobiotics Simbiter in complex therapy of patients with diabetes mellitus type 2 and nonalcoholic fatty liver disease.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, nonalcoholic fatty liver disease, intestinal dysbiosis, treatment

**Відомості про автора:**

**Литвиненко Катерина Олексіївна** – ст. лаборант кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Адреса: Київ, бульвар Шевченка, 13.

**УДК 616.1/.4**

**© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2014**

***Г.Г.Луцьова, Є.О.Кривенко, Л.В.В'юницька***

## **ЦИСТАТИН С, ЯК РАННІЙ МАРКЕР УШКОДЖЕННЯ НИРКОВОЇ ТКАНИНИ** **Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика**

**Вступ.** Основним діагностичним критерієм ушкодження ниркової тканини є швидкість клубочкової фільтрації. В сучасній нефрології швидкість клубочкової фільтрації прийнято оцінювати за рівнем ендогенного креатиніну в сировотці крові або використовувати розрахункові формули. Останнім часом цікавість представляє визначення рівню цистатину С як альтернативному маркеру оцінки ушкодження ниркової тканини.

**Мета.** Оцінити роль цистатину С як раннього маркера ушкодження ниркової тканини у хворих хронічною хворобою нирок.

**Матеріали та методи.** Провести порівняльний аналіз визначення значень швидкості клубочкової фільтрації через рівні ендогенного креатиніну та цистатину С в сировотці крові у хворих з хронічною хворобою нирок.

**Результати.** Значення рівню цистатину С мають велику стабільність та статистичну достовірність як показник ушкодження ниркової тканини при хворобах нирок у порівнянні з креатиніном.

**Висновки.** Дані досліджень та наукової літератури свідчать, що на даний час цистатин С може розглядатися як перспективний ранній діагностичний маркер ушкодження ниркової тканини у хворих хронічною хворобою нирок.

**Ключові слова:** цистатин С, креатинін, швидкість клубочкової фільтрації.

### **ВСТУП**

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є наслідком практично всіх нефропатій незалежно від їх природи та призводить до зниження функції нирок протягом деякого часу. В розвитку ХХН найбільш важливим моментом є приховане порушення всіх ниркових функцій. Раннє виявлення ХХН дозволяє здійснити

профілактичні та лікувальні заходи щодо попередження розвитку термінальної стадії хронічної ниркової недостатності (ХНН). Виділяють п'ять стадій ХНН: I – ураження нирок з нормальною або збільшеною ШКФ ( $\geq 90$  мл/хв. $\cdot$ /1,73м<sup>2</sup>); II – помірне зниження ШКФ (60-89 мл/хв. $\cdot$ /1,73м<sup>2</sup>); III – середній ступінь зниження ШКФ, початкова ниркова недостатність (30-59 мл/хв. $\cdot$ /1,73м<sup>2</sup>); IV – значний ступінь зниження ШКФ, виражена ниркова недостатність (15-29 мл/хв. $\cdot$ /1,73м<sup>2</sup>); V – термінальна ниркова недостатність ( $< 15$  мл/хв. $\cdot$ /1,73м<sup>2</sup>) [1].

Головною небезпекою є неухильне прогресування ХНН до термінальної стадії ХНН, коли хворі потребують гемодіалізу та пересадку нирки. Саме тому, актуальним питанням є рання діагностика ушкодження ниркової тканини та швидкість прогресування патології нирок. Одним з параметрів оцінки функціонального стану нирок є швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ).

ШКФ – це об'єм ультрафільтрату плазми через клубочковий фільтр за одиницю часу. Для визначення ШКФ прийнято використовувати метод кліренсу ряду ендогенних та екзогенних маркерів (інулін, креатинін, ЕДТА), які фільтруються в ниркових клубочках, не реабсорбуються та не секретуються нирковими канальцями [2].

Інсулін (полісахарид фруктози) тривало розглядався як “золотий стандарт” для розрахунку ШКФ. Але визначення інуліну є коштовним та потребує значних затрат часу, як для лікаря, так і для хворого в зв'язку з тривалим моніторингом концентрації інсуліну в крові та сечі.

Для оцінки ШКФ, також, використовували радіоізотопні та радіоконтрастні речовини, а ШКФ розраховувалася за швидкістю їх виведення їх з плазми без вимірювання їх концентрації в сечі. Але ці методики мали високу токсичну дію і мали складності при зберіганні, обробці та використанні радіоактивних речовин.

В практиці оцінювання функції нирок спирається вже багато років на рівень ендогенного креатиніну в сировотці крові та розрахунку його кліренсу. Креатинін має постійну величину у хворих із стабільними нирковими функціями, вільно фільтрується в клубочках, не реабсорбується, але секретується (15%) в ниркових канальцях, що зазначає його як критерій для оцінки ШКФ та функції нирок. Також слід зазначити доступність методики визначення ендогенного креатиніну в сировотці крові та сечі. Дана методика, на ряду з вище зазначеним, має і недоліки. Рівень креатиніну залежить від багатьох ниркових факторів (стать, вік, м'язева маса, ожиріння, зневоднення), а високий рівень креатиніну не завжди є специфічним для патології нирок (значна білкова їжа, деякі хронічні хвороби). Слід зазначити, що креатинін, як маркер ШКФ, має такий недолік, як “сліпа зона” – при значеннях ШКФ 40-90 мл /хв. $\cdot$ /1,73 м<sup>2</sup> відсутня пропорційність між підвищенням рівню креатиніну та зниженням ШКФ. Тому в “сліпій зоні” спостерігається, що креатинін дає хибнонегативні результати, тим самим, не показує початок розвитку ниркової патології. Тобто, креатинін не показує рані стадії зниження ШКФ. Також, слід зазначити, що креатинін починає збільшуватися лише після зниження ШКФ

на 50% та нижче. Необхідно зазначити, що рівень креатиніну встановлюється через 2-3 дні після настання гострої ниркової недостатності.

Точність вказаних методів для визначення ШКФ не є абсолютною, тому була звернена увага на цистатин С, як речовину, що надійно відображає фільтраційну властивість нирок. Використання цистатину С в нефрології обумовлено тим, що він є високочутливим і точним ендogenous маркером ШКФ, а тим самим, і патології нирок, що за точністю значно переважає креатинін [3].

Цистатин С – є неглікозованим білком, молекулярна маса якого 13,4 кДа. Він відноситься до сімейства інгібіторів цистеїнових протеаз. Цистатин С – це білок, який синтезується всіма клітинами які мають ядро з постійною швидкістю, не секретуються проксимальними канальцями нирок, вільно фільтрується через клубочкову мембрану та повністю метаболізуються в нирках. Цистатин С є необхідним в регуляції нормальних фізіологічних процесів як інгібітор цистеїнових протеаз, які здійснюють деградацію позаклітинного матриксу. Цистатин С стимулює синтез або розпад позаклітинних структур в стінках судин (атеросклероз), при ремоделюванні міокарду (серцева недостатність, гострий коронарний синдром), при інвазії злоякісних пухлин, на ранніх стадіях прееклампсії, при хворобі Альцгеймера [4].

В нормі рівні цистатину С в сироватці крові обумовлені постійними швидкостями його синтезу та виведення з організму (переважно через нирки). При патології його рівень збільшується. Чим тяжча патологія нирок, тим повільніше цистатин С фільтрується, і тим більш високі рівні визначаються в сировотці крові. Рівень цистатину С в сировотці крові практично залежить тільки від ШКФ, а також він не споживається метаболічними процесами та метаболічні процеси на нього не діють. Також слід зазначити, що одноразове визначення рівню цистатину С дозволяє вирахувати за формулою значення ШКФ (наприклад:  $СКФ=78/цистатин\ C+4$  (Le Bricon et al.),  $СКФ=119/цистатин\ C-33$  (Sjostrom P et al.) ,  $СКФ=100/цистатин\ C-14$  (Sjostrom P et al.)) [5].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

ХХН діагностується при значеннях ШКФ  $< 60$  мл /хв. /1,73 м<sup>2</sup> протягом 3 місяців не залежно від причин чи наявності порушення ренальних функцій. Зниження ШКФ корелює зі ступенем порушення функцій нирок та тяжкістю ниркової недостатності. Але в деяких випадках втрата функції нефрону не пов'язана зі змінами значень ШКФ (ранні стадії ренальної патології при цукровому діабеті), тому нефропатія, що розпочинається, за допомогою ШКФ не діагностується [5].

Було встановлено, що визначення рівню цистатину С у хворих на цукровий діабет (ЦД) І типу є більш точним методом діагностики зниження функції нирок ніж визначення креатиніну. Хворим на ЦД з різними стадіями розвитку патології нирок визначали рівні цистатину С та креатиніну, але більш чутливим виявився цистатин С. Хворі з низьким рівнем креатиніну мають помірне зниження ШКФ, яке більш значно виявляється рівнем цистатину С в сировотці крові. Саме тому, рівень цистатину С в сировотці крові, дослідники, зазначають як

більш надійний критерій скринінгу та оцінки порушень функції нирок ніж креатинін. У хворих з ЦД II типу рівень сивороточного цистатину С, також показав кращі результати щодо оцінки ризику ХХН, як більш точний маркер.

Розвиток діабетичної нефропатії діагностується за збільшеною екскрецією альбуміну з сечею та/або ШКФ. Оскільки у хворих ЦД I типу зазначають збільшену реабсорбцію органічних речовин проксимальними канальцями (фосфор, аміак), була звернена увага і на цистатин С в сечі. Він вільно екскретується, потім повністю реабсорбується і катаболізується (без секреції) тому може слугувати індикатором оцінки тубулярної функції нирок. Автори зазначають, що екскреція цистатину С в сечі має тенденцію до збільшення у хворих на ЦД I типу вже на першому році захворювання, а значить можна використовувати його як ранній маркер ушкодження ниркової тканини [6, 7].

Автори вважають, що хворим з первинною гіпертензією є доцільним визначати рівень цистатину С в сиворотці крові як кращий параметр для визначення ШКФ у порівнянні з іншими традиційними маркерами (креатинін, сечова кислота,  $\beta$ 2-мікрोगлобулін). У пацієнтів з гіпертензією висока швидкість екскреції альбуміну в сечу пов'язана з атеросклеротичними ушкодженнями судин і є незалежним фактором ризику серцево-судинних хвороб. Групі хворим було проведено дослідження, яке показало що рівень цистатину С можна використовувати як показник ренальної функції, що може бути маркером тяжкості кардіоваскулярних та ренальних ускладнень у хворих з гіпертензією [8].

При спостереженні за хворими, яким проведена трансплантація нирок, було визначено, що цистатин С є більш чутливим і точним маркером для виявлення ренальної дисфункції в порівнянні з креатиніном. Також, виявлено, що в перший день після трансплантації нирки цистатин С в сиворотці крові швидше знижується ніж креатинін [9].

### **ВИСНОВКИ**

Цистатин С є найбільш точним ендogenous маркером рівня ШКФ у хворих з прихованими ушкодженнями ниркової тканини у порівнянні з традиційним маркером - креатиніном. Визначення рівню цистатину С видається перспективним для оцінки функціонального стану нирок та швидкості прогресування ушкодження ниркової тканини при різних патологіях нирок (хвороби нирок, цукровий діабет, гіпертензія, трансплантація нирок).

### **Література**

1. Колесник М. О. Основи нефрології / за ред. М.О.Колесніка.- К.: Здоров'я України, 2010.- 380 с.

2. Grubb A. Non-invasive estimation of glomerular filtration rate (GFR). The Lund model: Simultaneous use of cystatin C – and creatinine-based GFR – prediction equations, clinical data and an internal quality check / Grubb A. // Scand. J. Clin. Lab. Invest.- 2010.- №70 (2).- P.65-70.

3. Цистатин С как маркер почечных функций у детей с ХБП / О.В. Комарова, А.Н Цыгин, А.Г. Кучеренко [и др.] // Нефрология и диализ. - 2010. - Т.12, №4. - С.271-274.

4. Вельков В.В. Цистатин С: індикатор швидкості клубочкової фільтрації і маркер тяжкої серцево-судинної події / В.В. Вельков // Лабораторна медицина.- 2011.- №11.- С.57-65.
5. Вельков В.В. Цистатин С – нові можливості і нові завдання для лабораторної діагностики / за ред. В.В. Велькова.- Пушкіно: ЗАО Діакон, 2011.- 77 с.
6. Сенаторова А.С. Діагностична цінність цистатину С в сечі у дітей з цукровим діабетом 1-го типу як раннього маркера діабетическої нефропатії / А.С. Сенаторова, Е.Г. Муратова // Казанський медический журнал.- 2013.- Т.94, №2.- С.186-189.
7. Цистатин С в діагностиці хронічесескої хвороби нирок у хворих на цукровий діабет 2-го типу. / Н.А. Яркова, Н.Н.Боровков, О.В. Занозіна [і др.] // Клінічесеска медицина.- 2013.- Т.5, №4.- С.89-93.
8. Cystatin C as predictor of microalbuminuria in the early stage of hypertension / Palatini P., Benetti E., Zanier A. [et al.] // Nephron.Clin.Pract.- 2009.- №113 (4).- P. 309-314.
9. Chronic kidney disease stage in renal transplantation classification using cystatin C and creatinine-based equations / White C., Akbari A., Hussain N. [et al.] // Nephrol. Dial.Transplant.- 2007.- №22 (10).- P. 3013-3020.

**А.Г. Лунева, Е.А. Кривенко, Л.В. Вьюницкая**  
**Цистатин С, как ранний маркер повреждения**  
**почечной ткани**

**Национальная медицинская академия последипломного**  
**образования имени П.Л.Шупика**

**Вступление.** Основным диагностическим критерием повреждения почечной ткани является скорость клубочковой фильтрации. В современной нефрологии скорость клубочковой фильтрации принято оценивать по уровню эндогенного креатинина в сыворотке крови или использовать расчетные формулы. Последнее время представляет интерес определение уровня цистатина С как альтернативного маркера оценки повреждения почечной ткани.

**Цель.** Оценить роль цистатина С как раннего маркера повреждения почечной ткани у больных хронической болезнью почек.

**Материалы и методы.** Провести сравнительный анализ определения значений скорости клубочковой фильтрации с помощью уровня эндогенного креатинина и цистатина С в сыворотке крови у больных хронической болезнью почек.

**Результаты.** Значения уровня цистатину С имеют большую стабильность и статистическую достоверность как показатель повреждения почечной ткани при болезнях почек по сравнению с креатинином.

**Выводы.** Данные исследований и научной литературы свидетельствует, что на текущее время цистатин С можно рассматривать как перспективный ранний диагностический маркер повреждения почечной ткани у больных хронической болезнью почек.

**Ключевые слова:** цистатин С, креатинин, скорость клубочковой фильтрации.

*A. Luniova, E. Kryvenko, L. Viunytska*

**Cystatin C as an early marker of renal tissue damage**  
**Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education**

**Introduction.** Glomerular filtration rate is the main diagnostic criterion of renal tissue damage. In modern nephrology glomerular filtration rate can be estimated based on the level of endogenous creatinine in blood or in serum or by use of equations. Recently, it is of interest to determine the level of cystatin C as an alternative marker for assessment of renal tissue damage.

**Purpose.** To evaluate the role of cystatin C as an early marker of renal tissue damage in patients with chronic kidney disease.

**Materials and methods.** A comparative analysis of values of glomerular filtration rate using the levels of endogenous creatinine and cystatin C in serum of patients with chronic kidney disease.

**Results.** Cystatin C level values showed greater stability and statistical reliability as a marker of renal tissue damage in diseases of kidneys than creatinine.

**Conclusions.** The research findings support literature data related to the use of cystatin C as a promising early diagnostic marker of renal tissue damage in patients with chronic kidney disease.

**Key words:** cystatin C, creatinine, glomerular filtration rate.

**Відомості про авторів:**

**Луньова Ганна Геннадіївна** – д.мед.н., професор, зав. кафедри клінічної лабораторної діагностики НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 409-20-75.

**Кривенко Євгенія Олександрівна** – к.мед.н., асистент кафедри клінічної лабораторної діагностики НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9.

**В'юницька Людмила Василівна** – к.біол.н., доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9.

**УДК 612.46.067:612.826.33.062]:577.349**

**© В.П.ПІШАК, М.І.КРИВЧАНСЬКА, 2014**

***В.П.Пішак, М.І.Кривчанська***

**ЗМІНА ЦИРКАДІАННОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ФУНКЦІЙ  
НИРОК ПІД ВПЛИВОМ ПРОПРАНОЛОЛУ: УЧАСТЬ  
ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

**Буковинський державний медичний університет,  
м. Чернівці**

**Вступ.** Бета-адреноблокатори широко використовуються в клінічній практиці, у лікуванні серцевої недостатності, як антигіпертензивні засоби. Меншою мірою вивчено їх вплив на функцію нирок і, особливо, на хроноритмічну організацію.

**Мета.** З'ясувати реакцію центральної ланки хроноперіодичної системи (шишкоподібної залози) і периферичного осцилятора (нирок) на вплив бета-адреноблокаторів, зокрема, пропранололу за зміненого фотоперіоду.