

© Н.Н.Кушнарченко, Т.А.Медведева, А.В.Говорин, М.Ю.Мишко, 2018
УДК [616-002.78 : 616.61]-07.577.152.34
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-75-82

Н.Н. Кушнарченко¹, Т.А. Медведева^{1,}, А.В. Говорин², М.Ю. Мишко¹*

ЦИСТАТИН С В ДИАГНОСТИКЕ ПРЕКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ

¹Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов; ²кафедра факультетской терапии Читинской государственной медицинской академии, Россия

N.N. Kushnarenko¹, T.A. Medvedeva¹, A.V. Govorin², M.Yu. Mishko¹

CYSTATIN C IN THE DIAGNOSIS OF PRE-CLINICAL KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH GOUT

¹Department of internal diseases of Pediatrics and Dental Faculties; ²department of Faculty therapy of Chita State Medical Academy, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: определение клинко-диагностического значения цистатина С, оценка расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на основе концентрации креатинина и цистатина С, их сопоставление у больных подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 105 пациентов с подагрой. Всем проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью аппарата «BPLab» (Россия). Цистатин С определяли с помощью иммуноферментного анализа. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формулам СКД-EPI на основе концентрации креатинина, цистатина С и креатинина с цистатином. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Основную группу исследования составили 75 мужчин (71,4%) с наличием АГ, группу сравнения – 30 (28,6%) больных с отсутствием повышения артериального давления (АД). Содержание цистатина С при сопутствующей АГ в 1,5 раза превышало данный показатель у пациентов с нормальным уровнем АД ($p < 0,05$) и в 2,1 раза у здоровых мужчин ($p < 0,001$). У больных подагрой с сопутствующей АГ величина СКФ по формулам СКД-EPIcys и СКД-EPIcr-cys были снижены в одинаковой степени. У пациентов с подагрой и нормальным уровнем АД выявлено значимое снижение СКФ по методу СКД-EPIcys. Обнаружена обратная зависимость СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPIcys с уровнем МК сыворотки крови ($r = -0,50$, $p < 0,001$), содержанием С-реактивного белка ($r = -0,45$, $p < 0,001$), среднесуточными величинами диастолического АД ($r = -0,43$; $p < 0,001$) и сывороточным уровнем цистатина С ($r = -0,51$, $p < 0,001$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У пациентов с подагрой отмечается значимое увеличение цистатина С, более выраженное при наличии АГ. Расчет СКФ с учетом сывороточной концентрации цистатина С отражает более тяжелые стадии повреждения почек. Таким образом, цистатин С можно рассматривать как надежный маркер доклинического поражения почек у больных подагрой.

Ключевые слова: подагра, артериальная гипертензия, цистатин С, скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек

ABSTRACT

THE AIM: to determine the clinical and diagnostic value of cystatin C, to evaluate estimated glomerular filtration rate (GFR) using creatinine and cystatin C concentration, to compare its results in patients with gout depending on the presence of arterial hypertension (AH). **PATIENTS AND METHODS.** The study included 105 patients with gout. All patients underwent 24 hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) using apparatus «BPLab» (Russia). Cystatin C was measured by enzyme immunoassay method. The glomerular filtration rate was calculated by CKD-EPI formulas based on creatinine, cystatin C, and creatinine with cystatin C concentrations. **RESULTS.** According to the obtained ABPM data, the main study group consisted of 75 men (71.4%) with AH, the comparison group included 30 (28.6%) patients showing no increase of blood pressure (BP). The concentration of cystatin C in patients with concomitant hypertension was 1.5 times higher than that in patients with normal blood pressure ($p < 0.05$) and 2.1 times higher than that in healthy men ($p < 0.001$). In patients having gout with concomitant AH, the value of GFR calculated by the CKD-EPIcys and CKD-EPIcr-cys formulas was equally decreased. Patients having gout with normal blood pressure showed a significant decrease in GFR by the CKD-EPIcys method. The inverse correlation of GFR, calculated by the CKD-EPIcys formula with the serum uric acid level ($r = -0.50$, $p < 0.001$), the content of CRP ($r = -0.45$, $p < 0.001$), the average daily DBP ($r = -0.43$, $p < 0.001$) and serum level of cystatin C ($r = -0.51$, $p < 0.001$) was noted. **CONCLUSION.** In patients with gout there is a significant increase in cystatin C level, which is more expressed with AH. The calculation of GFR based on cystatin C level concentrations reflects more severe stages of kidney injury. Thus cystatin C can be considered a new early marker of preclinical kidney injury in patients with gout.

Keywords: gout, arterial hypertension, cystatin C, glomerular filtration rate, chronic kidney disease

*Медведева Т.А. 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39А. Тел.: +7 (964) 467-96-02, e-mail: saidi-tma@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Подагра – одна из частых причин артрита у мужчин среднего возраста, на долю которой приходится от 0,1 до 1,7% от общей заболеваемости [1]. Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют о росте заболеваемости не только в странах с высоким экономическим уровнем жизни [2,3], но и в регионах, в которых ранее подагра считалась достаточно редким заболеванием [4]. Так, в странах Западной Европы подагра зарегистрирована у 2,7% [5,6], в США – у 3,9% населения, а среди жителей Новой Зеландии – у 6,4% населения [7]. Учитывая рост заболеваемости подагрой среди лиц трудоспособного возраста [8], проблема диагностики сердечно-сосудистых нарушений у данной категории больных является предметом интенсивного изучения [9–11].

Известно, что основной причиной смерти пациентов с подагрой являются сердечно-сосудистые заболевания, среди которых превалирует АГ [12–14]. Возникновение артериальной гипертензии (АГ) при подагре связывают как с классическими факторами риска, так и с влиянием гиперурикемии (ГУ) [15]. Известно, что ведущими патологическими эффектами повышения мочевой кислоты в сыворотке крови являются индукция оксидативного стресса, эндотелиальная дисфункция, вазоконстрикция и развитие хронического системного воспаления [16,17]. Гиперурикемия способствует повышению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гипертрофии клубочкового аппарата, развитию тубулоинтерстициальных повреждений, усугублению канальцевой ишемии и раннему формированию хронической болезни почек (ХБП) [18].

В этой связи альтернативное поиски надежных маркеров поражения почек, наряду с традиционными методами оценки выделительной функции почек, приобретает особое значение [19]. Так, изучение негликозилированного белка цистатина С, относящегося к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, открывает дополнительные перспективы диагностики ранних стадий ХБП [19–21].

Известно, что повышение уровня цистатина С в сыворотке крови наблюдается при снижении клубочковой фильтрации, а увеличение его мочевой экскреции свидетельствует о дисфункции клеток проксимальных канальцев почек [22]. Увеличение сывороточной концентрации цистатина С при нормальном уровне креатинина свидетельствует о субклиническом заболевании почек, связанном с высоким риском развития клинически

значимой стадии поражения почек, приводящей к раннему формированию сердечно-сосудистых осложнений [24, 25].

Между тем, исследований, посвященных изучению прогностической роли цистатина С в диагностике ХБП у больных подагрой, мы не встретили. В связи с этим целью работы явилось определение клинико-диагностического значения цистатина С у больных подагрой в зависимости от наличия АГ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 105 мужчин с подагрой, находившихся на лечении в НУЗ Дорожная клиническая больница на станции Чита-2 ОАО «РЖД». Диагноз подагры выставлен на основании классификационных критериев по S.L. Wallace (1977). Возраст больных на момент включения в исследование составил 49,5 [41,3; 57,8] лет. Медиана возраста дебюта подагры – 43,0 [36,0; 47,0] года. Количество пораженных суставов на момент осмотра составило 5,0 [4,0; 10,0]. Частота артрита за последний год – 3,0 [2,0; 4,0]. Среди обследованных 66 мужчин (62,8%) имели рецидивирующее течение заболевания, у 39 пациентов (37,2%) течение подагры было хроническим. Среди больных хронической подагрой у трети пациентов (12,4%) диагностирована тофусная форма заболевания. У четверти мужчин с подагрой диагностирован уратный нефролитиаз. Сывороточный уровень мочевой кислоты (МК) составил 531,7 [369,0; 623,6] мкмоль/л.

Критерием исключения из исследования явились наличие острого подагрического артрита, ишемической болезни сердца, морбидного ожирения (индекс массы тела более 40,0 кг/м²), острых воспалительных и хронических заболеваний в стадии обострения, дебют АГ до возникновения подагрического артрита. Мочевую кислоту сыворотки крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой («HUMAN», Германия). В случае регулярного приема пациентом гипоурикемических средств терапию отменяли на 3–4 дня. Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (вЧСРБ, мг/дл) оценивали высокочувствительным иммуноферментным методом «F. Hoffman-La-Roche» (Австрия). Общий холестерин (ОХС, ммоль/л), триглицериды (ТГ, ммоль/л), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП, ммоль/л) определяли стандартным ферментативным методом с последующим расчетом холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП)

Таблица 1

Показатели периферической гемодинамики у пациентов с подагрой

Показатель	Контрольная группа (n=25)	Больные подагрой	
		Нормотоники (n=30)	Пациенты с АГ (n=75)
САД ср., мм рт. ст.	117,0 [110,4; 123,1]	120,0 [110,4; 123,1]	145,3*** [129,8; 153,6]
ДАД ср., мм рт. ст.	75,0 [71; 76]	70,5 [67; 74]	87,6*** [73,6; 94,3]
ИВ САД днем, %	5,9 [0,0; 7,5]	6,3 [0,0; 16,5]	56,0*** [12,4; 81,5]
ИВ САД ночью, %	5,0 [0,0; 17,3]	4,5 [2,7; 12,4]	60,3*** [41,5; 86,4]
ИВ ДАД днем, %	4,5 [2,5; 12,3]	7,8 [3,7; 11,8]	26,5*** [7,65; 49,3]
ИВ ДАД ночью, %	12,0 [6,0; 18,0]	9,4 [8,7; 12,0]	44,0*** [3,0; 61,0]
ПД ср., мм рт. ст.	43,0 [40,1; 45,7]	48,7** [47,5; 54,3]	56,0*** [47,5; 64,3]

Примечание. САД ср. – среднесуточное САД среднее, ДАД ср. – среднесуточное ДАД среднее, ИВ САД – индекс времени САД, ИВ ДАД – индекс времени ДАД, ПД ср. – среднесуточное пульсовое давление среднее; * $p < 0,001$ – статистическая значимость различий между группами больных с нормальными и повышенными цифрами АД; ** $p < 0,05$ – статистическая значимость различий пациентов с нормальным уровнем АД и контрольной группы; *** $p < 0,001$ – статистическая значимость различий больных подагрой, страдающих АГ, с группой контроля.

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов с подагрой

Показатель	Нормотоники (n=30)	Пациенты с АГ (n=75)
Возраст, лет	49,0 [40,5; 52,5]	47,5 [45,7; 54,2]
Возраст на момент дебюта заболевания, лет	51,3 [49,7; 54,2]	43,7* [38,3; 46,5]
Индекс массы тела, кг/м ²	28,9 [25,1; 29,6]	31,6* [28,7; 33,7]
Длительность заболевания, лет	3,0 [2,0; 4,0]	6,0* [5,0; 15]
Количество пораженных суставов, п	2,0 [1,0; 2,0]	5,0* [2,0; 7,0]
Количество суставных атак в год, п	2,0 [0,5; 2,0]	4,0* [2,0; 7,0]
Выраженность болевого синдрома (ВАШ), мм	38,5 [33,5; 47,0]	44,5* [37,0; 55,0]

* Статистическая значимость различий по сравнению с нормотониками ($p < 0,05$).

по формуле W. Friedewald et al. (1972). Цистатин С определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора «Human Cystatin C ELISA», референсные значения 0,60–1,11 мг/л. Стадию ХБП устанавливали согласно рекомендациям экспертов Kidney Disease Improving Global Outcomes 2012 года [26]. Исследование альбумина в суточной моче проводили турбометрическим методом на автоматическом анализаторе «ChemWell» с использованием диагностического набора «Microalbumin» (США). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формулам СКД-EPI [27] на основании уровня креатинина, цистатина С и креатинина с цистатином С соответственно: СКД-EPI_{cr}; СКД-EPI_{cys}; СКД-EPI_{cr-cys} (мл/мин/1,73 м² для всех формул) с помощью калькулятора Национального почечного фонда США [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm].

Суточное мониторирование артериального давления проводилось с помощью аппарата «BPLab» («Петр Телегин», Россия). Накануне и в день проведения СМАД пациенты не принимали антигипертензивных препаратов. Оценку данных, полученных при СМАД, проводили в соответствии с рекомендациями Европейского общества

гипертонии и Европейского общества кардиологов по лечению АГ 2013 года [28].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6,0. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Данные представлены в виде: Ме – медиана, ДИ – интерквартильный (процентильный) интервал (указан в скобках). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании анализа данных, полученных при СМАД (табл. 1), основную группу составили 75 пациентов (71,4%) с наличием АГ, группу сравнения – 30 (28,6%) больных с отсутствием повышения АД. Как видно из данных, представленных в таблице, к основной группе исследования были отнесены пациенты с наличием систолической (лабильной и стабильной) АГ с повышенными среднесуточными величинами САД, ДАД и уровнем пульсового АД (ПД).

Пациенты с подагрой в сочетании с АГ отличались более длительным течением заболевания,

Таблица 3

Сравнительная характеристика лабораторных показателей у больных подагрой

Показатель	Контрольная группа (n=25)	Больные подагрой	
		Нормотоники (n=30)	Пациенты с АГ (n=75)
Гемоглобин, г/л	143,7 [135,0; 158,9]	150,4 [145,0; 154,5]	151,0 [147,0; 158,0]
СОЭ, мм/ч	5,0 [3,1; 6,9]	10,5* [6,1; 15,5]	17,0*, ** [7,1; 26,5]
Креатинин, мкмоль/л	79,4 [72,4; 85,0]	89,2 [80,4; 105,0]	102,2*, ** [89,2; 118,0]
Мочевая кислота, мкмоль/л	234,5 [282,9; 564,5]	409,8* [382,9; 564,5]	545,7*, ** [422,0; 603,2]
ОХС, ммоль/л	4,1 [3,5; 5,04]	6,04* [4,53; 6,04]	6,1* [4,34; 5,8]
ТГ, ммоль/л	1,7 [1,4; 1,8]	2,58* [1,31; 2,25]	2,98* [1,55; 3,86]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,08 [1,04; 1,5]	0,84* [1,01; 1,3]	0,8* [0,93; 1,25]
ХС ЛНП, ммоль/л	2,1 [2,03; 3,82]	2,9* [1,83; 3,92]	3,2* [2,7; 3,4]
Коэффициент атерогенности	2,2 [2,03; 3,5]	3,9* [3,09; 4,35]	3,6* [2,59; 4,75]
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [4,32; 5,47]	5,1 [4,52; 5,57]	5,2 [4,45; 5,87]
вЧСРБ, мг/л	1,2 [0,4; 2,1]	9,7* [2,1; 12,8]	12,3*, ** [8,2; 20,8]

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов; вЧСРБ – высокочувствительный СРБ; * статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), ** статистическая значимость различий по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД, $p < 0,05$.

Таблица 4

Показатели функционального состояния почек у больных подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертонии

Показатель	Контрольная группа (n=25)	Больные подагрой	
		Нормотоники (n=30)	Пациенты с АГ (n=75)
Цистатин С, мг/л	0,87 [0,69; 1,13]	1,27* [1,05; 1,71]	1,89*, ** [1,14; 2,32]
СКФ (СКД-EPICr), мл/мин/1,73 м ²	100,3 [89,3; 103,8]	91,5* [74,9; 97,8]	72,0*, ** [41,0; 86,5]
СКФ (СКД-EPICys), мл/мин/1,73 м ²	108,7 [89,3; 113,8]	65,4* [51,3; 86,1]	51,8* [26,7; 61,1]
СКФ (СКД-EPICrCysC) мл/мин/1,73 м ²	89,7 [69,0; 109,5]	73,1* [57,5; 96,9]	58,1* [42,7; 69,2]
Альбуминурия, мг/сут	18,0 [12,1; 21,5]	39,8* [25,1; 44,5]	52,8*, ** [30,1; 126,5]

* Статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ** статистическая значимость различий по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД, $p < 0,05$.

вовлечением в воспалительный процесс большого количества суставов, увеличением частоты атак подагрического артрита в течение последнего года наблюдения, выраженностью болевого синдрома, оцениваемого по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), содержанием МК сыворотки крови и уровнем вЧСРБ (табл. 2, 3). Нами установлено, что не имея возрастных отличий при подагре с сопутствующей АГ и нормальным уровнем АД, возраст пациентов на момент дебюта заболевания при наличии АГ был значительно моложе (см. табл. 2).

У больных подагрой выявлены нарушения липидного обмена независимо от наличия АГ (см. табл. 3), характеризующиеся гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, низким уровнем ХС ЛВП, что указывает на глубину метаболических сдвигов и высокую распространенность дислипидемии у пациентов с подагрой.

Экскрецию альбумина с мочой на сегодняшний день рассматривают как маркер эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, в связи с чем особый интерес представляет исследование данного

параметра при метаболических заболеваниях. У больных подагрой с наличием АГ уровень суточной альбуминурии превысил данный показатель у больных с нормальным уровнем АД и здоровых лиц в 1,3 и 3 раза соответственно (табл. 4). Обращает на себя внимание повышенная экскреция альбумина с мочой и среди больных подагрой с нормальными усредненными показателями АД (см. табл. 4).

У пациентов с подагрой, ассоциированной с наличием АГ, выявлена значимая корреляция суточной альбуминурии с уровнем МК сыворотки крови ($r=0,867$, $p < 0,001$), повышенным содержанием вЧСРБ ($r=0,834$, $p < 0,001$), а также средне-суточными показателями систолического и диастолического АД ($r=0,39$, $p < 0,05$ и $r=0,52$, $p < 0,001$ соответственно), что свидетельствует о непосредственном участии АГ и хронического системного воспаления в процессах ухудшения функционального состояния почек и развития ХБП.

Содержание цистатина С при сопутствующей АГ (см. табл. 4). в 1,5 раза превышало данный показатель у пациентов с нормальными усред-

ненными показателями АД ($p < 0,05$) и в 2,1 раза у здоровых мужчин ($p < 0,001$). Следует отметить, что у больных подагрой с нормальным уровнем АД регистрировалось увеличение цистатина С в 1,5 раза по сравнению с группой контроля, предполагающее возможное формирование пре-клинического заболевания почек у пациентов с подагрой. При проведении корреляционного анализа установлены положительные взаимосвязи сывороточного цистатина С с показателями урикемии ($r = 0,35$, $p < 0,05$), повышенной экскрецией альбумина с мочой ($r = 0,27$, $p < 0,05$), уровнем вчСРБ ($r = 0,53$, $p < 0,001$), содержанием креатинина в плазме крови ($r = 0,52$, $p < 0,05$), среднесуточными и ночными параметрами ДАД ($r = 0,33$, $p < 0,05$ и $r = 0,31$, $p < 0,01$ соответственно), а также ИВ ДАД днем, ночью и в течение суток ($r = 0,36$, $p < 0,01$; $r = 0,42$, $p < 0,05$ и $r = 0,32$, $p < 0,01$ соответственно). Кроме того, в группе больных подагрой с сопутствующей АГ отмечалась зависимость цистатина С от возраста ($r = 0,42$; $p < 0,001$), низкого уровня ХС ЛВП ($r = 0,33$, $p < 0,05$) и высокой концентрации ТГ ($r = 0,41$; $p < 0,01$).

Скорость клубочковой фильтрации у больных подагрой с наличием АГ, рассчитанная методом СКД-EPICr, составила 72,0 [41,0;86,5] мл/мин/1,73 м², что соответствовало начальному ухудшению функционального состояния почек, стадия ХБП С2. При этом расчет СКФ по формулам СКД-EPICys и СКД-EPICr-cys статистически значимой разницы не продемонстрировал, однако, свидетельствовал о более существенном ограничении фильтрационной способности почек, стадия ХБП С3а. Нами установлено, что мужчины с подагрой и нормальными показателями АД без нарушения фильтрационной способности почек по стандартной формуле продемонстрировали значимое снижение СКФ по методу СКД-EPICys (см. табл. 4). Выявлена обратная зависимость СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPICys с уровнем МК сыворотки крови ($r = -0,50$, $p < 0,001$), содержанием вчСРБ ($r = -0,45$, $p < 0,001$), среднесуточными величинами ДАД ($r = -0,43$; $p < 0,001$), ИВ ДАД в ночное время ($r = -0,31$; $p < 0,001$) и сывороточным уровнем цистатина С ($r = -0,51$, $p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что ведущей причиной сердечно-сосудистых осложнений у больных подагрой является наличие АГ, частота которой продолжает неуклонно увеличиваться [1–3]. По результатам нашего исследования повышенный уровень АД диагностирован у 71,4% мужчин с подагрой,

что подтверждает высокую распространенность АГ у больных подагрой в России [7,13] и мире [12,14,15].

Тенденцией нынешнего времени является более агрессивное клиническое течение подагры, что проявляется большим числом вовлеченных суставов, наличием нефролитиаза и частым развитием хронического артрита [16, 30]. В нашей работе было установлено, что наличие АГ утяжеляет клиническое течение заболевания. Так, количество вовлеченных в воспалительный процесс суставов, частота атак в течение последнего года наблюдения и выраженность болевого синдрома по ВАШ у мужчин, страдающих подагрой в сочетании с АГ, превышали таковые показатели, больных с нормальным уровнем АД. При этом, возраст пациентов на момент дебюта заболевания был значительно моложе при сопутствующей АГ.

Исследования последних лет показали, что в основе патогенеза атеросклеротического поражения сосудов лежат дислипидемия, локальное и системное хроническое воспаление [14, 15, 28]. Накапливаются клинические данные, свидетельствующие о повышении уровня многих биомаркеров воспаления, связанных с риском развития атеросклероза у больных подагрой [7]. Так, увеличение содержания СРБ у мужчин с подагрой с наличием инфаркта миокарда в анамнезе ассоциируется с компонентами индекса тяжести заболевания, снижением уровня ХС ЛВП и наличием АГ [31–33].

По результатам нашего исследования у большинства пациентов с подагрой регистрировались дислипидемия и атерогенная гипертриглицеридемия. Проведенный корреляционный анализ выявил ассоциацию МК с повышенным содержанием ТГ, ХС ЛНП и уровнем вчСРБ, что свидетельствует о неблагоприятной роли ГУ и воспаления в развитии атерогенной дислипидемии у пациентов с подагрой.

Установлено раннее формирование ХБП при АГ, наряду с поражением других органов-мишеней [19, 27]. В этой связи продолжается поиск новых лабораторных предикторов острого и хронического повреждения почек [34, 35].

Известно, что альбуминурия является важнейшим ранним признаком поражения клубочкового аппарата почек, отражающим начальные стадии эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [17]. Согласно данным литературы, больных подагрой относят к группе с самым высоким риском развития альбуминурии и прогрессирующей ХБП, особенно при сочетании подагры и АГ [1, 4, 10].

В нашем исследовании повышенная суточная экскреция альбумина с мочой выявлялась у трети больных подагрой (31,4%), более выраженная при сопутствующей АГ. Установлены значимые корреляции альбуминурии с уровнем МК сыворотки крови ($r=0,867$, $p<0,001$), повышенным содержанием вЧСРБ ($r=0,834$, $p<0,001$), а также среднесуточными показателями САД и ДАД ($r=0,39$, $p<0,05$ и $r=0,52$, $p<0,001$ соответственно), что свидетельствует, вероятно, в пользу существования концепции кардиоренального синдрома у больных подагрой, ассоциированных с наличием АГ.

Кроме того, в течение последних нескольких лет было открыто и в настоящее время активно изучаются множество различных ранних специфических биомаркеров повреждения почек, наибольший интерес среди которых отводится определению цистатина С [18, 19, 34, 35]. В доступной нам литературе мы не встретили работ, посвященных изучению прогностической роли сывороточного цистатина в диагностике нарушений функционального состояния почек у пациентов с подагрой.

В нашей работе увеличение сывороточного уровня цистатина С регистрировали у 57 пациентов с подагрой (60%), более выраженное при сопутствующей АГ. Проведенный корреляционный анализ позволил установить позитивные взаимосвязи сывороточного цистатина с показателями функционального состояния почек, некоторыми параметрами ДАД, а также повышенным содержанием атерогенных липидов. Данное исследование демонстрирует, что цистатин С может быть полезным и подходящим методом определения ренальной функции, маркером тяжести кардиоваскулярных и ренальных осложнений у больных подагрой, ассоциированных с наличием АГ.

На следующем этапе нашего исследования мы сравнили формулы для определения уровня СКФ по концентрации креатинина, содержанию цистатина С и совместному определению креатинина с цистатином С. У больных подагрой с повышенным уровнем АД расчет СКФ по формуле СКД-EPICr позволил диагностировать начальное ухудшение функционального состояния почек, в то время как формулы СКД-EPICys и СКД-EPICr-cys свидетельствовали о формировании более поздних стадий повреждения почечной ткани. Кроме того, у нормотензивных пациентов с подагрой с отсутствием нарушений фильтрационной способности почек по стандартной формуле отмечалось значимое снижение СКФ по методу СКД-EPICys,

что указывает на признаки начального повреждения почек у больных подагрой с нормальным АД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У 75% больных подагрой формируется АГ, наличие которой утяжеляет клиническое течение заболевания. У пациентов с подагрой отмечается значимое увеличение цистатина С, более выраженное при сопутствующей АГ. Расчет СКФ с добавлением цистатина отражает более тяжелые стадии хронической почечной болезни. Таким образом, цистатин С можно рассматривать как новый ранний маркер доклинического поражения почек у больных подагрой.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Барскова ВГ, Ильина АЕ. Рациональные подходы к диагностике и лечению подагры (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги). *Клиницист* 2010; 1: 78-82 [BarskovaVG, Il'inaAE. Racional'nye podhody k diagnostike i lecheniyu podagry (po materialam rekomendacij Evropejskoj antirevmaticheskoy ligi). *Klinicist* 2010; 1: 78-82]
2. Елисеев МС. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR). *Научно-практическая ревматология* 2015; 53(6): 581-585 [Eliseev MS. Klassifikacionnye kriterii podagry (rekomendacii ACR/EULAR). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* 2015; 53(6): 581-585]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-581-585>
3. ZhuY, PandyaBJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum* 2011;63:3136-3141. doi: 10.1002/art.30520
4. Roddy E, Doherty M. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther* 2010;12(6):223. doi: 10.1186/ar3199
5. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):267-272. doi: 10.1136/ard.2004.024091
6. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis* 2008;67(7):960-966. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.076232>
7. Денисов ИС, Елисеев МС, Барскова ВГ. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть II. Коморбидные заболевания, риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти при подагре. *Научно-практическая ревматология* 2013;51(6):703-710. [Denisov IS, Eliseev MS, Barskova VG. Iskhody podagry. Obzor literatury. CHast' II. Komorbidnye zabolevaniya, risk razvitiya serdechno-sosudistyh katastrof i smerti pri podagre. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2013;51(6):703-710]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-703-10>
8. Khanna D, Fitzgerald JD et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(10):1431-1446. doi: 10.1002/acr.21772
9. Барскова ВГ, Елисеев МС, Денисов ИС и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. *Науч-практ ревматол* 2012; 50(6): 15-18 [BarskovaVG, Eliseev MS, Denisov IS i dr. Chastota metabolicheskogo sindroma i soputstvuyushchih zabolevanij u bol'nyh podagroj. Dannye mnogocentrovogo issledovaniya. *Nauch-praktich revmatol* 2012; 50(6): 15-18]
10. Елисеев МС, Барскова ВГ. Современные принципы диагностики и лечения подагры. *ПМЖ* 2007; 26: 1984 [Eli-

seevMS, BarskovaVG. Sovremennye principy diagnostiki i lecheniya podagry. *RMZH* 2007;26: 1984]

11. Johnson WD, Kayser KL, Brenowitz JB, Saedi SF. A randomized controlled trial of allopurinol in coronary bypass surgery. *Am Heart J* 1991;121(1 Pt 1):20-24]

12. Pillinger MH, Bangalore S, Klein AB et al. Cardiovascular Disease and Gout: Real-World Experience Evaluating Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Health Care Utilization. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23(6):677-683. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.6.677

13. Маркелова ЕИ, Елисеев МС, Барскова ВГ. Артериальная гипертензия при подагре: особенности этиологии, патогенеза и диагностики. *Доктор.Ру* 2012; 6(74): 44–48 [Markelova EI, Eliseev MS, Barskova VG. Arterial'naya gipertoniya pri podagre: osobennosti etiologii, patogeneza i diagnostiki. *Doktor.Ru* 2012; 6(74): 44–48]

14. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med* 2017;15(1):123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9

15. Sellin L, Kielstein JT, de Groot K. Hyperuricemia – more than gout: Impact on cardiovascular risk and renal insufficiency. *Z Rheumatol* 2015;74(4):322-328. doi: 10.1007/s00393-014-1481-1

16. Маркелова ЕИ, Елисеев МС, Барскова ВГ. Артериальная гипертензия у больных подагрой: основы патогенеза, клиническое значение, диагностика. *Современная ревматология* 2012; 6(4): 23-30 [Markelova EI, Eliseev MS, Barskova VG. Arterial'naya gipertenziya u bol'nyh podagroy: osnovy patogeneza, klinicheskoe znachenie, diagnostika. *Sovremennaya revmatologiya* 2012; 6(4): 23-30]. doi: http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2012-759

17. Кобалава ЖД, Виллевалде СВ, Ефремцева МА. Основы кардиоренальной медицины. Кобалава ЖД, Моисеев ВС, ред. ГЭОТАР-Медиа, М., 2014; 256 с. [Kobalava ZHD, Villeval'de SV, Efremceva MA. Osnovy kardiorenal'noj mediciny. Kobalava ZHD, Moiseev VS, red. GENOTAR-Media, M., 2014; 25]

18. Щербак АВ, Козловская ЛВ, Бобкова ИН и др. Гиперурикемия и проблема хронической болезни почек. *Тер арх* 2013; 6: 100–104 [SHCHerbak AV, Kozlovskaya LV, Bobkova IN i dr. Giperurikemiya i problema hronicheskoy bolezni pochk. *Ter Arh* 2013; 6: 100–104]

19. Миронова СА, Звартау НЭ, Конради А.О. Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам? *Артериальная гипертензия* 2016; 22(6): 536–550 [Mironova SA, Zvartau NEH, Konradi A.O. Porazhenie pochk pri arterial'noj gipertenzii: mozhem li my doveryat' starym markeram? *Arterial'naya gipertenziya* 2016; 22(6): 536–550]. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-536-550

20. Reinhard M, Erlandsen EJ, Randers E. Biological variation of cystatin C and creatinine. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69(8):831-836. doi:10.3109/00365510903307947

21. Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* 2007;40(3-4):153-161. doi:10.1016/j.clinbiochem.2006.10.014

22. Вельков ВВ. Цистатин С и NGAL – маркеры преclinical-ческой ренальной дисфункции и субclinical-ического острого повреждения почек. *Лабораторная служба* 2015; 2: 38–43 [Vel'kov V.V. Cistatin S i NGAL – markery preklinicheskoy renal'noj disfunkcii i subklinicheskogo ostrogo povrezhdeniya pochk. *Laboratornaya sluzhba* 2015; 2: 38–43]

23. Devarajan P. The use of targeted biomarkers for chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17(6):469-479. doi: 10.1053/j.ackd.2010.09.002

24. Satoh-Asahara N, Suganami T, Majima T 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):265–273. doi: 10.2215/CJN.04830610

25. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons with chronic kidney disease. *Ann Intern Med*

2006;145(4):237-246

26. 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Official J Intern Soc Nephrol* 2013;3(1):1–150. doi: 10.1038/kisup.2012.72

27. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал* 2014; 8(112): 7-37 [Serdechno-sosudistyj risk i hronicheskaya bolezni' pochk: strategii kardio-nefroprotekcii. Nacional'nye rekomendacii. Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal 2014; 8(112): 7-37]

28. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013 Jul;34(28):2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/ehs151

29. Pillinger MH, Bangalore S, Klein AB et al. Cardiovascular Disease and Gout: Real-World Experience Evaluating Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Health Care Utilization. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23(6):677-683. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.6.677

30. Маркелова ЕИ, Барскова ВГ, Волков АВ и др. Факторы риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка у больных подагрой. *Научно-практическая ревматология* 2012;50(5):45–50. [Markelova EI, Barskova VG, Volkov AV i dr. Faktory riska razvitiya gipertrofii miokarda levogo zheludochka u bol'nyh podagroy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2012; 50(5): 45–50]. doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1181

31. Елисеев МС, Денисов ИС, Маркелова ЕИ и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования. *Терапевтический архив* 2017; 89(5): 10-19. [Eliseev MS, Denisov IS, Markelova EI i dr. Nezavisimye faktory riska razvitiya tyazhelyh serdechno-sosudistyh oslozhnenij u muzhchin s podagroy: rezul'taty 7-letnego prospektivnogo issledovaniya. *Terapevticheskij arhiv* 2017; 89(5): 10-19]. doi: 10.17116/terarkh201789510-19

32. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis* 2015;74(4):661-667. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463

33. Momiyama Y, Kawaguchi A, Kajiura I et al. Prognostic value of plasma high-sensitivity C-reactive protein levels in Japanese patients with stable coronary artery disease: the Japan NCVC Collaborative Inflammation Cohort (JNIC) Study. *Atherosclerosis*. 2009;207(1):272–276. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.015

34. Пролетов ЯЮ, Саганова ЕС, Смирнов АВ. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение I. *Нефрология* 2014; 18(4): 25-35. [Proletov YAYU, Saganova ES, Smirnov AV. Biomarkery v diagnostike ostrogo povrezhdeniya pochk. Soobshchenie I. *Nefrologiya* 2014; 18(4): 25-35]

35. Пролетов ЯЮ, Саганова ЕС, Смирнов АВ, Зверьков РВ. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение II. *Нефрология* 2014; 18(6): 51-58 [Proletov YAYU, Saganova ES, Smirnov AV, Zver'kov RV. Biomarkery v diagnostike ostrogo povrezhdeniya pochk. Soobshchenie II. *Nefrologiya* 2014; 18(6): 51-58]

Сведения об авторах:

Доц. Кушнаренко Наталья Николаевна, д-р мед. наук Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39А. Читинская государственная медицинская академия, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов. Тел.: +7 (924) 515-73-00, E-mail: natnikkush@rambler.ru

Assoc. Prof. Natalia N. Kushnarenko MD, PhD, DMedSci. Affiliations: 672090 Russia, Chita, Gorky Street, 39a. Chita State Medical Academy, head of the Department of Internal Medicine

of Pediatric and Dental Faculties. Phone: 8 (3022) 354324; E-mail: natnikkush@rambler.ru

Медведева Татьяна Александровна

Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39А. Читинская государственная медицинская академия, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов. Тел.: +7(964) 467-96-02, E-mail: saidi-tma@mail.ru. Tatyana A. Medvedeva MD, PhD applicant
Affiliations: Russia 672090, Chita, Gorky Street, 39a. Chita State Medical Academy, assistant of the Department of Internal Medicine of Pediatric and Dental Faculties. Phone: 8 (3022) 354324; E-mail: saidi-tma@mail.ru

Проф. Говорин Анатолий Васильевич, д-р мед. наук

672090, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39А. Читинская государственная медицинская академия, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой факультетской терапии. Тел.: 8 (3022) 354-324, E-mail: pochta@chitgma.ru

Prof. Anatoly V. Govorin MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: Russia 672090, Chita, Gorky Street, 39a. Chita State Medical Academy, Honourable doctor of the Russian Federation,

head of the Department of Faculty Therapy. Phone: 8 (3022) 354324; E-mail: pochta@chitgma.ru

Мишко Марина Юрьевна

Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39А. Читинская государственная медицинская академия, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов. Тел.: +7(924) 514-24-11, E-mail: mm_you@mail.ru. Marina Yu. MishkoMD, PhD student
Affiliations: Russia 672090, Chita, Gorky Street, 39a. Chita State Medical Academy, assistant of the Department of Internal Medicine of Pediatric and Dental Faculties. Phone: 8 (3022) 354324; E-mail: mm_you@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.10.2017

Принята в печать: 21.12.2017

Article received: 01.10.2017

Accepted for publication: 21.12.2017