

Динамика показателей скорости клубочковой фильтрации и цистатина С у пациентов с дислипидемией на фоне ожирения при лечении симвастатином

В. Ю. Копылов, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и эндокринологии
Ю. Н. Копылов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики
Н. Э. Артемова, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и эндокринологии
Б. Т. Турмухамбетова, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и эндокринологии

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург

Dynamics of glomerular filtration rate indicators and cystatin C in patients with dyslipidemia on background of obesity in simvastatin treatment

V. Yu. Kopylov, Yu. N. Kopylov, N. E. Artyomova, B. T. Turmuhambetova
 Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Резюме

Цель исследования. Оценить изменение фильтрационной способности почек и функционального состояния эпителия проксимальных почечных канальцев у пациентов с дислипидемией при терапии симвастатином. **Материалы и методы.** В исследовании участвовало 86 человек. Все обследуемые были разделены на три группы: группу практически здоровых лиц (14 мужчин и 16 женщин); группу сравнения (11 мужчин и 16 женщин); основную группу (14 обследуемых) – лица, страдающие сахарным диабетом второго типа (СД2) (7 мужчин и 7 женщин), и 15 обследуемых без СД2 (5 мужчин и 10 женщин). Пациентам основной группы был назначен симвастатин в суточной дозе 20 мг в течение 3 месяцев. Лечение пациентов основной группы, помимо назначения симвастатином, проводилось согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета второго типа. **Выводы.** 1. Симвастатин в суточной дозе 20 мг эффективен при приеме с целью коррекции дислипидемии, при этом у пациентов, не страдающих СД2, улучшение всех показателей липидного спектра статистически достоверно. 2. Прием симвастатином в течение 3 месяцев в дозе 20 мг/сут не влияет на показатели фильтрационной способности почек у пациентов с дислипидемией на фоне ожирения, но при этом наблюдается статистически достоверный рост концентрации цистатина С в моче обследуемых, что говорит об усугублении дистрофии эпителия проксимальных почечных канальцев у пациентов с начальной стадией ХСН как без СД2, так и на фоне текущего СД2.

Ключевые слова: ожирение, дислипидемия, скорость клубочковой фильтрации, цистатин С, симвастатин.

Summary

Purpose of research. To evaluate changes in the filtration capacity of the kidneys and the functional state of the epithelium of the proximal renal tubules in patients with dyslipidemia during simvastatin therapy. **Materials and methods.** The study involved 86 people. All subjects were divided into three groups: a group of practically healthy individuals (14 men and 16 women), a comparison group (11 men and 16 women), the main group (14 subjects), were persons suffering from type 2 diabetes (DM2) (7 men and 7 women), and 15 subjects without DM2 (5 men and 10 women). Patients in the main group were prescribed simvastatin at a daily dose of 20 mg for 3 months. Treatment of patients in the main group, in addition to the appointment of simvastatin, was carried out according to clinical recommendations for the diagnosis and treatment of chronic heart failure and type 2 diabetes. **Conclusions.** 1. Simvastatin in a daily dose of 20 mg is effective when taking it for the purpose of correcting dyslipidemia, while in patients who do not suffer from type 2 diabetes, the improvement of all indicators of the lipid spectrum is statistically significant. 2. Receiving simvastatin for 3 months at a dose of 20 mg per day does not affect performance of the filtration ability of the kidneys in patients with dyslipidemia associated with obesity, but observed a statistically significant increase in the concentration of cystatin C in the urine specimen, which indicates the worsening degeneration of the proximal tubular epithelium in patients with early stage CHF without DM2 and in the background of the current DM2.

Key words: obesity, dyslipidemia, glomerular filtration rate, cystatin C, simvastatin.

Введение

В настоящее время одной из важнейших проблем медицинской науки и практики является проблема диагностики и лечения заболеваний почек, занимающих в структуре заболеваемости одно из ведущих мест. Исход многих заболеваний почек – хроническая почечная недостаточность, которая является наиболее трагичным патологическим состоянием. В связи с этим актуальны работы по исследованию и совершенствованию методов диагностики, используемых в клинической лабораторной диагностике

и в первую очередь выделение наиболее диагностически надежных маркеров функций почек. Это обусловлено введением в практику понятия «хроническая болезнь почек» [2, 3, 7, 9].

Степень снижения функции почек весьма тесно коррелирует с другими клиническими или метаболическими изменениями, возникающими по мере прогрессирования хронических нефропатий. Исходный уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на момент наблюдения, наряду с другими факторами, позволяет довольно надежно оценивать прогноз

заболевания у конкретного индивидуума. В настоящее время известно несколько способов оценки СКФ: методы косвенной оценки величины СКФ, основанные на однократном заборе крови; методы, связанные с однократным забором крови и сбором мочи; методы, основанные на определении клеточной массы тела с помощью биоэлектрического импеданса. Однако широкое распространение получили расчетные способы определения СКФ (формулы D. W. Cockcroft и M. H. Gault, MDRD, СКД-EPI и др.).

Несмотря на то что проблема оценки СКФ в клинике разрабатывается десятки лет, многие вопросы остаются нерешенными. Все это заставляет постоянно совершенствовать методы определения данного параметра, модифицируя как известные способы, так и выдвигая новые подходы.

В последние годы при изучении механизмов прогрессирования нефропатий все большее внимание привлекает к себе роль тубулоинтерстициальных изменений. Было замечено, что уровень креатинина сыворотки у больных с гломерулонефритом (ГН) больше коррелирует с тубулоинтерстициальными изменениями, чем с клубочковыми. В течение многих лет ведущую роль тубулоинтерстициальных изменений в прогрессировании ГН отстаивают М. Я. Ратнер с соавт. и А. Bohle [1, 4].

По выражению А. Bohle, ахилловой пятой почечной функции является не клубочек, а постгломерулярные капилляры. При этом подчеркивается, что даже тяжелое поражение клубочков не приводит к хронической почечной недостаточности (ХПН) в отсутствие тубулоинтерстициальных изменений.

В повреждении канальцев и интерстиция играют роль целый ряд факторов – протеинурия, трансферинурия, активация альтернативного пути комплемента, вызванная повышением продукции аммония в остаточных нефронах, избыток образования в канальцах свободных радикалов кислорода из-за повышенной метаболической нагрузки, а также ухудшение кровоснабжения канальцев.

Для установления выраженности нарушений функции почек следует выбрать вещество, которое соответствует нескольким условиям. Оно должно выделяться из организма только почками. Данное вещество должно свободно фильтроваться в сосудистых клубочках, но при этом полностью подвергаться канальцевой реабсорбции. Оно не может также метаболизироваться в организме. Таким условиям отвечает цистатин С – эндогенный индикатор СКФ.

Цистатин С – основной пептид, состоящий из 122 аминокислотных остатков с молекулярной массой около 13 кДа (13 343–13 359 Да).

Продукция цистатина С считается мало зависящей от различных факторов – возраста, пола, воспаления, опухолевого роста, мышечной массы и степени гидратации организма [6, 10, 11]. При попадании в тубулярный просвет и в процессе реабсорбции в проксимальном извитом канальце цистатин С практически полностью метаболизируется.

Как уже отмечалось, цистатин С свободно экскретируется путем клубочковой фильтрации, а затем подвергается полной канальцевой реабсорбции и катаболизации (без секреции). И поэтому, как ранее предполагалось, цистатин С в значимых количествах в моче обнаруживаться не должен. Оказалось, что в действительности это не так: при нарушении канальцевой функции концентрации цистатина С в моче могут возрастать в 200 раз, особенно при остром повреждении почек [8].

Специальные измерения цистатина С в моче здоровых лиц, проводимые каждые 2 часа, выявили референтный интервал, который составлял 0,03–0,18 мг/л и не зависел от времени суток. Таким образом, изменение цистатина С в моче является корректным [5].

Существенно, что уровни цистатина С мочи были хорошим показателем, отражающим эффективность реабсорбции цистатина С в проксимальных канальцах, и точно отражают фильтрационные функции клубочков [12].

Цель исследования

Оценить фильтрационную способность почек с помощью вычисления скорости клубочковой фильтрации и функциональное состояние эпителия проксимальных почечных канальцев путем определения концентрации цистатина С в моче у пациентов с хронической сердечной недостаточностью I стадии (ХСН I) на фоне сахарного диабета второго типа и дислипидемии, а также их изменение при терапии симвастатином.

Материалы и методы

Отбор пациентов производился на базе эндокринологического и кардиологического отделений ГБУЗ

«Оренбургская областная клиническая больница». Критериями отбора были уровень общего холестерина крови выше 6,0 ммоль/л, отсутствие грубой дисфункции органов и систем (тиреотоксикоз, терминальная хроническая почечная недостаточность, печеночная недостаточность, застойная сердечная недостаточность), отсутствие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем).

В исследование было включено 86 человек. 30 обследуемых составили контрольную группу практически здоровых лиц (14 мужчин и 16 женщин), средний возраст – $20,67 \pm 0,18$ года, индекс массы тела – $21,36 \pm 0,40$ кг/м². Группу сравнения составили 27 обследуемых (11 мужчин и 16 женщин), средний возраст – $22,38 \pm 0,76$ года, индекс массы тела – $31,48 \pm 0,56$ кг/м². Основную группу составили 14 обследуемых, страдающих сахарным диабетом второго типа (СД2) (7 мужчин и 7 женщин), средний возраст – $46,15 \pm 3,61$ года, индекс массы тела – $30,37 \pm 1,11$ кг/м², а также 15 обследуемых без СД2 (5 мужчин и 10 женщин), средний возраст – $56,80 \pm 1,80$ года, индекс массы тела – $30,28 \pm 1,11$ кг/м². Пациентам основной группы был назначен симвастатин в суточной дозе 20 мг в течение 3 месяцев.

Лечение пациентов основной группы, помимо назначения симвастина, проводилось согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета второго типа.

Всем обследуемым проводилось определение показателей липидного спектра крови – общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триацилглицеридов (ТАГ), индекса атерогенности (ИАГ), СКФ по формуле Cockcroft-Gault, уровня цистатина С в моче с учетом коэффициента пересчета в начале исследования, а пациентам основной группы – еще и после 3 месяцев приема симвастина.

До начала отбора пациентов было получено разрешение локально-этического комитета ФГБОУ ВО «ОргМУ»

Минздрава России, и от каждого обследуемого получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты исследования

В результате проведенной работы были получены данные, которые указаны в *таблицах*.

Выводы

1. Симвастатин в суточной дозе 20 мг эффективен при приеме его с целью коррекции дислипидемии, при этом у пациентов, не страдающих сахарным диабетом второго типа, улучшение всех показателей липидного спектра статистически достоверно. Отсутствие статистически достоверного улучшения у большей части показателей липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом второго типа, по-видимому, обусловлено коротким сроком наблюдения и сочетанным нарушением липидного и углеводного обменов.
2. Прием симвастатина в течение 3 месяцев в дозе 20 мг/сут не влияет на показатели фильтрационной способности почек у пациентов с дислипидемией на фоне ожирения, но при этом наблюдается статистически достоверный рост концентрации цистатина С в моче обследуемых, что говорит об усугублении дистрофии эпителия проксимальных почечных канальцев у пациентов с начальной стадией ХСН как без СД2, так и на фоне текущего СД2.

Список литературы

1. Ратнер М. Я., Серов В. В., Розенфельд Б. И. и соавт. Клинико-морфологические варианты и прогноз хронического гломерулонефрита. *Тер. арх.* 1983; 6: 14–9.
2. Смирнов А. В. Профилактический подход в современной нефрологии. // А. В. Смирнов, И. Г. Каюков, Л. М. Есаян, В. А. Добронравов, А. Т. Кучер, Ф. А. Тугунова // *Нефрология* – 2004. Т. 8, № 3. С. 7–14.
3. Смирнов А. В. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. // А. В. Смирнов, Л. М. Есаян, И. Г. Каюков. // *Нефрология* – 2002. – Т. 6.
4. Bohle A., Mutter G., Webmann W. et al. Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies and chronic interstitial nephritides. *Kidney Int.* 1996; 331: 371–374.

Для цитирования: Копылов В. Ю., Копылов Ю. Н., Артемова Н. Э., Турмухамбетова Б. Т. Динамика показателей скорости клубочковой фильтрации и цистатина С у пациентов с дислипидемией на фоне ожирения при лечении симвастатином. *Медицинский алфавит.* 2020; (27): 25–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-27-25-27>.

For citation: Kopylov V. Yu., Kopylov Yu. N., Artyomova N. E., Turmuhambetova B. T. Dynamics of glomerular filtration rate indicators and cystatin C in patients with dyslipidemia on background of obesity in simvastatin treatment. *Medical alphabet.* 2020; (27): 25–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-27-25-27>.

Таблица 1

Показатели липидного спектра в исследуемых группах в начале исследования (ммоль/л)

Показатели	Группы			
	Контрольная	Сравнения	ХСН I без СД2	ХСН I + СД2
ОХС	4,59 ± 0,15	4,79 ± 0,13	6,31* ± 0,17	6,27* ± 0,23
ЛПВП	1,05 ± 0,05	0,91 ± 0,05	1,20* ± 0,08	1,11 ± 0,06
ЛПНП	3,16 ± 0,18	3,31 ± 0,13	3,74* ± 0,19	3,78* ± 0,34
ТАГ	0,99 ± 0,06	1,26 ± 0,12	2,13* ± 0,27	2,29* ± 0,37
ИАГ	3,46 ± 0,14	4,56 ± 0,25	4,62* ± 0,74	4,06 ± 0,46

Примечание: * – p < 0,05 по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2

Показатели липидного спектра основной группы после терапии симвастатином (ммоль/л)

Показатели	ХСН I без СД2		ХСН I + СД2	
	Начало	Через 3 месяца	Начало	Через 3 месяца
ОХС	6,31 ± 0,17	5,15* ± 0,20	6,27 ± 0,23	5,18* ± 0,18
ЛПВП	1,20 ± 0,08	1,52* ± 0,10	1,11 ± 0,06	1,20 ± 0,06
ЛПНП	3,74 ± 0,19	2,90* ± 0,17	3,78 ± 0,34	3,16 ± 0,16
ТАГ	2,13 ± 0,27	1,62* ± 0,21	2,29 ± 0,37	1,80 ± 0,16
ИАГ	4,62 ± 0,74	2,54* ± 0,20	4,06 ± 0,46	3,45 ± 0,28

Примечание: * – p < 0,05 по сравнению с началом исследования.

Таблица 3

Показатели СКФ в исследуемых группах в начале исследования (мл/мин)

Показатели	Группы			
	Контрольная	Сравнения	ХСН I без СД2	ХСН I + СД2
СКФ	106,93 ± 5,70	149,71 ± 4,90*	100,54 ± 4,79	112,96 ± 6,72

Примечание: * – p < 0,05 по сравнению с контрольной группой.

Таблица 4

Показатели СКФ основной группы после терапии симвастатином (мл/мин)

Показатели	ХСН I без СД2		ХСН I + СД2	
	Начало	Через 3 месяца	Начало	Через 3 месяца
СКФ	100,54 ± 4,79	102,42 ± 6,05	112,96 ± 6,72	115,33 ± 7,06

Таблица 5

Уровень цистатина С в исследуемых группах в начале исследования (мг/л)

Показатели	Группы			
	Контрольная	Сравнения	ХСН I без СД2	ХСН I + СД2
Цистатин С	0,59 ± 0,07	0,67 ± 0,06	1,46 ± 0,07*	1,41 ± 0,08*

Примечание: * – p < 0,05 по сравнению с контрольной группой.

Таблица 6

Уровень цистатина С после терапии симвастатином (мг/мин)

Показатели	ХСН I без СД2		ХСН I + СД2	
	Начало	Через 3 месяца	Начало	Через 3 месяца
Цистатин С	1,46 ± 0,07	1,72 ± 0,05*	1,41 ± 0,08	1,69 ± 0,08*

Примечание: * – p < 0,05 по сравнению с началом исследования.

5. Conti M, Zater M, Lallali K. Absence of Circadian Variations in Urine Cystatin C Allows Its Use on Urinary Samples. *Clin Chem* 2005, 51, 1, 272–3.
6. Dhamidharka V.R. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. V. R. Dhamidharka, C. Kwon. *Stevens Am. J. Kidney. Dis.* N2. Vol. 40. N2. P. 221–226.
7. Levey A.S. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). A. S. Levey, K. U. Eckardt, Y. Tsukamoto et al. *Kidney Int.* 2005. Vol. 67. N6.– P. 2089–I DO.
8. Lofberg H, Grubb A. Quantitation of gamma-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system. *Scand J Clin Lab Invest* 1979; 39: 619–26.
9. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am. J. Kidney. Dis.* 2012. Vol. 39. P. 1–266.
10. Rodrigo E. Measurement of renal function in pre-ESRD patients E. Rodrigo, A. L. Martin de Francisco, R. Escallada, et al. *Kidney Int.* – 2002. Vol. 61. P. 11–17.
11. Takuwa S. Serum cystatin-C values in children by age and their fluctuation during dehydration. S. Takuwa, Y. Ito, K. Ushijima, K. Uchida. // *Pediatr. Int.* 2002. Vol. 44. N1. P. 28–31.
12. Uchida K, Cotoh A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta* 2002; 323: 121–128.