

УДК 616.379-008.64-06:616.61

ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРДЕЧНОЙ ФОРМЫ БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, ИНТЕРЛЕЙКИНОВ-6 И -8 КАК АЛЬТЕРНАТИВНЫХ МАРКЕРОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

Рыжикова Ю.А.¹, Ворожцова И.Н.^{1,2}, Саприна Т.В.¹, Завадовская В.Д.¹, Меринов А.Б.², Кулагина И.В.²

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² НИИ кардиологии, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить альтернативные маркеры прогрессирования диабетической нефропатии (ДН), такие как сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-8 (ИЛ-8) у больных сахарным диабетом 1-го типа (СД-1).

Материал и методы. Обследовано 87 пациентов с СД-1 в возрасте от 18 до 54 лет (основная группа), из которых у 30 больных выявлена нормоальбуминурия (НАУ), у 29 – микроальбуминурия (МАУ) и у 28 – протеинурия (ПУ). Контрольную группу составили 24 условно здоровых донора в возрасте от 22 до 29 лет. В группу сравнения вошли 22 пациента в возрасте от 20 до 42 лет с верифицированным диагнозом эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) без нарушений углеводного обмена. Определение суточной экскреции альбумина с мочой осуществлялось иммунотурбидиметрическим методом. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле Ноек с применением сывороточной концентрации цистатина С. Содержание сБСЖК, ИЛ-6, цистатина С в сыворотке крови, а также сБСЖК, ИЛ-8 в моче определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Анализ содержания сБСЖК в сыворотке крови показал, что концентрация данного маркера у лиц основной группы с СД-1 была выше, чем у пациентов групп контроля и сравнения. При исследовании содержания сБСЖК в моче было зарегистрировано увеличение уровня данного анализа у лиц с эссенциальной АГ и максимально высокие показатели сБСЖК у пациентов с СД-1. Концентрация ИЛ-6 как у больных с СД-1, так и у лиц с эссенциальной АГ была статистически значимо выше контрольных значений. Содержание сБСЖК и ИЛ-6 в сыворотке, а также сБСЖК и ИЛ-8 в моче увеличивалось по мере прогрессирования ДН и было максимальным у лиц подгруппы ПУ. При этом уровень сБСЖК и ИЛ-8 в моче у пациентов подгруппы МАУ был выше по сравнению со значениями данных анализов у лиц НАУ. Обращает на себя внимание и факт увеличенного содержания сБСЖК в моче у пациентов подгруппы НАУ по сравнению с контрольными значениями. Показатели мочевой экскреции сБСЖК и ИЛ-8 у лиц с МАУ с хронической болезнью почек (ХБП) 2-й стадии были выше по сравнению со значениями данного маркера у пациентов с МАУ с ХБП 1-й стадии.

Заключение. Таким образом, полученные в ходе проведенного исследования результаты свидетельствуют о том, что сБСЖК и ИЛ-8 можно рассматривать в качестве альтернативных маркеров прогрессирования ДН у пациентов, страдающих СД-1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты, интерлейкин-6, интерлейкин-8, диабетическая нефропатия, маркеры, сахарный диабет 1-го типа.

Введение

Диабетическая нефропатия (ДН) развивается у 20–30% больных сахарным диабетом (СД) 1-го типа (СД-1) и является ведущей причиной терминальной почечной недостаточности в развитых странах мира [1, 2].

✉ Рыжикова Юлия Александровна, 8-953-910-7113;
e-mail: kabirova.y86@mail.ru

Наиболее ранним маркером для диагностики ДН в настоящее время считается микроальбуминурия (МАУ) [3]. Тем не менее, данный лабораторный показатель позволяет выявлять раннюю стадию ДН не у всех больных СД-1. Так, скрининг ДН только с использованием МАУ не позволяет определять стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² у 24% пациентов с СД, имеющих нормоальбуминурию (НАУ) [4]. Кроме того, согласно исследованию EURODIAB, частота перехода МАУ в НАУ у больных СД-1 значительно превышает частоту прогрессии к протеинурии [5]. При этом формирование поздних стадий хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с СД-1 возможно и без возникновения протеинурии [6].

Несмотря на достижения последних лет, окончательные патофизиологические механизмы, приводящие к диабетическому повреждению почек, по-прежнему неясны. На протяжении долгого времени ключевым в патогенезе ДН считалось гломерулярное повреждение, лежащее в основе развития альбуминурии. Однако в настоящий момент большое значение в развитии ДН отводится тубулоинтерстициальному повреждению, и этот факт вносит значимые дополнения в существующую концепцию гломерулярной дисфункции клубочков [2].

В настоящее время в качестве потенциальных маркеров диагностики ранних стадий ДН у пациентов с СД-1 рассматривается исследование N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы (NAG), нейтрофильного желатиназо-ассоциированного липокаина (NGAL), молекулы почечного повреждения 1-го типа (KIM-1), печеночной и сердечной форм белков, связывающих жирные кислоты [7, 8].

Среди перечисленных молекул особый интерес представляет семейство белков, связывающих жирные кислоты – БСЖК (англ. Fatty acid-binding protein). Данное семейство включает 10 подтипов белков, участвующих в связывании свободных жирных кислот и транспорте их к месту β-окисления в митохондриях или пероксисомах [9–11]. При этом установлено, что в почках экспрессируются две формы БСЖК: печеночная (пБСЖК) и сердечная (сБСЖК). Экспрессия первой происходит в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек, второй – в эпителиальных клетках дистальных канальцев почек [12]. Вместе с тем, исследование S. Ozawa и соавт., где в качестве экспериментальных животных служили мыши с «нокаутированным» геном эндотелиальной NO-синтазы, показало, что мезангиальные клетки являются дополнительным источником синтеза сБСЖК и влияют на уровень его мочевой экскреции [13]. Таким обра-

зом, проблема альтернативного синтеза сБСЖК у человека к настоящему моменту не является до конца решенной.

В литературе представлен ряд экспериментальных и клинических исследований, посвященных роли пБСЖК в патогенезе диабетического повреждения почек [2, 14–16], в то время как сведения о сБСЖК и его вкладе в развитие ДН единичны [8]. Так, в исследовании F.L. Nauta и соавт. мочевая экскреция сБСЖК у больных с СД-1 и СД-2 нарастала по мере увеличения степени альбуминурии. В ходе данной работы также было выявлено более высокое содержание сБСЖК в моче у больных с НАУ по сравнению со здоровыми лицами. Кроме того, по результатам многофакторного регрессионного анализа, сБСЖК являлся единственным тубулярным маркером, ассоциированным с изменением СКФ независимо от уровня альбуминурии, что делает этот маркер чрезвычайно привлекательным для дальнейшего изучения.

К настоящему времени установлено, что формирование диабетического поражения почек ассоциировано также с хроническим низкоинтенсивным воспалением [17, 18], а иммуновоспалительные факторы рассматриваются как еще одна группа потенциальных маркеров прогрессирования ДН [7]. В ранее проведенных исследованиях продемонстрировано повышенное содержание интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-8 (ИЛ-8) в крови и моче у больных с ДН [17, 19, 20]. Кроме того, выявлены положительные корреляционные связи альбуминурии с уровнем ИЛ-6 в крови больных СД-1 и СД-2 [17, 21, 22]. Однако сведения об уровне ИЛ-6 и ИЛ-8 на различных стадиях ДН неоднозначны, поэтому неясно прогностическое значение повышения данных цитокинов при ДН. Также предполагают, что цитокины являются возможными маркерами снижения фильтрационной функции почек у больных СД-1 [23], однако работы, оценивающие содержание ИЛ-6 и ИЛ-8 при различном уровне СКФ у больных СД-1, единичны [23, 24]. На сегодняшний день ИЛ-6 и ИЛ-8 также считаются маркерами инфекций мочевыводящих путей [25], для развития которых СД является предрасполагающим фактором [26–30]. Так, повышенные уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 выявлены у больных с острой и хронической формами пиелонефрита [31, 32]. Об этом же свидетельствует факт увеличенного содержания ИЛ-8 в моче детей, имеющих ремиссию первичного и вторичного хронического пиелонефрита [32].

Наиболее точным методом оценки функции почек считается определение СКФ по клиренсу вводимых в кровь экзогенных веществ, таких как инулин,

51Cr-ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), $^{99m}\text{TcDTPA}$ (диэтилентриаминопентауксусная кислота), ^{125}I -йоталамата или йогексола [33–35]. Он остается золотым стандартом измерения СКФ, однако техническая сложность и высокая стоимость ограничивают применение данного метода [33–35]. Оценка же фильтрационной функции почек по уровню креатинина в сыворотке крови, чаще всего используемая в рутинной клинической практике, имеет известные недостатки. В связи с этим ведется активный поиск эндогенных веществ, являющихся более точными маркерами СКФ. По данным современных исследований, цистатин С значительно превосходит сывороточный креатинин в качестве инструмента для измерения СКФ и позволяет более точно оценивать фильтрационную функцию почек, в том числе у больных СД [36–39]. Однако большое количество используемых формул для расчета СКФ с применением эндогенного цистатина С позволяет предположить, что расчет СКФ с использованием данного эндогенного маркера также не является идеальным.

В связи с вышеизложенным, цель исследования – изучить альтернативные маркеры ДН, такие как сБСЖК, ИЛ-6 и ИЛ-8 у больных СД-1 на ранних стадиях диабетической нефропатии.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе клиники эндокринологии и диабетологии Сибирского государственного медицинского университета, а также НИИ кардиологии (отделение общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, консультативно-диагностическое отделение) (г. Томск). В исследование включено 87 пациентов (48 мужчин и 39 женщин) с СД-1, возраст которых варьировал от 18 до 54 лет. Диагноз СД выставлялся на основании критериев ВОЗ (1999).

Критериями включения в основную группу явились: диагноз СД-1, возраст от 18 до 55 лет, наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие кетоацидоза, нефротического синдрома, инфекций мочевыводящих путей в стадии обострения, вирусных и аутоиммунных гепатитов в анамнезе, повышение уровня печеночных трансаминаз более чем в 2,5 раза по сравнению с верхней границей нормы любой этиологии, наличие сердечно-сосудистой патологии (ИБС, сердечной недостаточности, врожденных пороков сердца, эмболии легочной артерии), нейродегенеративных заболеваний головного мозга (болезнь Альцгеймера), терапии тестостероном, системных коллагенозов, беременности.

Контрольная группа была сформирована из 24 условно здоровых доноров (11 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 22 до 29 лет.

В группу сравнения вошли 22 пациента в возрасте от 20 до 42 лет с верифицированным диагнозом эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) без нарушений углеводного обмена, подтвержденных нормальными показателями перорального глюкозотолерантного теста. Стаж эссенциальной АГ составил 11,5 (8,25–14,75) лет.

Всем пациентам основной группы проводилось комплексное обследование по программе скрининга ДН, представленной в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД» от 2015 г.: определение уровня протеинурии в общем анализе мочи и в суточной моче, креатинина и мочевины сыворотки крови, расчет СКФ, определение категории альбуминурии [3]. Определение суточной экскреции альбумина (СЭА) проводилось с использованием набора «Микрольбумин-Витал» (Россия) иммунотурбидиметрическим методом. По результатам СЭА пациенты основной группы были стратифицированы на три подгруппы согласно категории альбуминурии. Первую подгруппу составили пациенты, имеющие категорию А1 (НАУ; 30 человек), вторую – категорию А2 (МАУ; 29 человек), третью подгруппу – категорию А3 – протеинурия (ПУ; 28 человек).

Все пациенты основной группы получали инсулинотерапию в базис-болюсном режиме. Больные с МАУ и ПУ получали терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [3]. Антигипертензивная терапия пациентов группы сравнения включала лечение иАПФ (100%), мочегонными препаратами (17%), β 1-адреноблокаторами (33%), а также комбинированными антигипертензивными препаратами – иАПФ и мочегонный препарат (17%), ингибитор АПФ и блокатор кальциевых каналов (20%).

Расчет СКФ осуществлялся по формуле F.J. Ноек с применением сывороточной концентрации цистатина С [40]. У 39 представителей основной группы была диагностирована ХБП 1-й стадии (ХБП1), у 27 – ХБП 2-й стадии (ХБП2), у 21 – ХБП 3а стадии (ХБП3а).

Всем обследуемым пациентам была определена сБСЖК в сыворотке крови и моче (утренняя порция) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов фирмы «Вектор-Бэст» (Россия). Уровень цистатина С в сыворотке крови определяли методом ИФА на анализаторе Sunrise (Tecan, Австрия) с использованием набора фирмы Bio Vendor Human Cystatin C (Чехия). Количественное определение ИЛ-6 в сыворотке проводили с использованием набора Platinum ELISA (BioScience, Австрия). ИЛ-8 определяли в

утренней порции мочи методом ИФА с применением наборов фирмы «Вектор-Бэст» (Россия). Определение ИЛ-6 и ИЛ-8 выполняли на иммуноферментном микропланшетном анализаторе INFINITEF50 (Tecan, Австрия).

Среднюю порцию утренней мочи в объеме не менее 100 мл собирали в специальные емкости с крышками, предварительно добавляя в них 20 мкл раствора ProClin 300 (SUPELCO, США). Образцы сыворотки крови и мочи разливали в микропробирки типа Eppendorf с защелкивающимися крышками, в которых при температуре -25°C микропробы биологического материала хранились до момента проведения исследования. Результаты мочевой экскреции БСЖК и ИЛ-8 приведены к величине экскретируемого креатинина.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом СибГМУ (регистрационный номер протокола 3309 от 29.04.13 г.).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистической программы SPSS 11.5. Соответствие нормальному закону распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Параметрические данные представлены в виде среднего арифметического значения M и стандартного отклонения SD ($M \pm SD$), непараметрические – в виде медианы Me и 25-го, 75-го перцентилей ($(Me (Q_1-Q_3))$). Статистическую значимость различий между независимыми группами оценивали с помощью критериев Манна–Уитни и ANOVA Краскела–Уоллиса. Взаимосвязь признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты

Пациенты основной группы, а также групп контроля и сравнения были сопоставимы по возрасту,

полу, антропометрическим данным, уровням креатинина, мочевины и СКФ согласно формуле Ноек (СКФ Ноек). Показатели систолического артериального давления (САД) в основной группе были выше, чем в группе контроля ($p = 0,008$), однако не имели отличий при сопоставлении с данными группы сравнения ($p = 0,151$). Схожими были и изменения уровня диастолического АД (ДАД).

В табл. 1 представлена клинико-лабораторная характеристика пациентов основной группы. Закономерными были более высокие показатели креатинина, мочевины, САД, ДАД, ЛПНП, ЛПОНП и ТГ у больных подгруппы ПУ по сравнению с пациентами, имеющими НАУ и МАУ. Ожидаемыми также были и более низкие значения СКФ Ноек у больных подгруппы ПУ по сравнению с пациентами подгрупп НАУ и МАУ.

Первоначально нами были изучены уровни исследуемых альтернативных маркеров ДН у лиц основной группы с СД-1 и пациентов группы сравнения с эссенциальной АГ по сравнению с здоровыми добровольцами (табл. 2). Так, при анализе содержания сБСЖК в сыворотке у лиц с СД-1 зарегистрированы статистически значимо более высокие концентрация данного маркера, чем у пациентов контрольной группы, в то время как уровень данного анализа у лиц с эссенциальной АГ не имел статистически значимых отличий по сравнению со здоровыми добровольцами. При этом исследование содержания сБСЖК в моче показало увеличение мочевой экскреции данного маркера у лиц с эссенциальной АГ и максимально высокие показатели сБСЖК у больных СД-1. Концентрация ИЛ-6 как у пациентов с СД-1, так и у лиц с эссенциальной АГ, была статистически значимо выше контрольных значений. При этом не выявлено различий в содержании ИЛ-8 в моче у лиц основной, контрольной групп и группы сравнения.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов основной группы ($Me (Q_1-Q_3)$)			
Параметр	Подгруппа 1 (30 человек)	Подгруппа 2 (29 человек)	Подгруппа 3 (28 человек)
Возраст, лет	30,2 ± 1,3	30,2 ± 2,3	38,2 ± 3,8
Пол, м/ж	16/14	14/15	13/15
Рост, м	1,69 ± 0,01	1,70 ± 0,02	1,65 ± 0,04
Вес, кг	68,8 ± 1,9	66,9 ± 2,1	71,3 ± 5,1
ИМТ, кг/м ²	23,9 ± 0,5	22,9 ± 0,6	25,9 ± 1,3
Стаж СД-1, лет	6,0 (2,9–13,0)	13,5 (10,0–19,3)**	22,5 (17,0–33,8)**.#
НьА1С, %	9,3 ± 0,5	9,5 ± 0,5	9,0 ± 0,6
Креатинин, мкмоль/л	84,9 (71,8–90,0)	80,8 (71,8–90,9)	98,5 (76,2–109,4)**.#
Мочевина, ммоль/л	4,7 (4,1–5,0)	4,4 (4,0–5,0)	5,6 (4,9–6,8)*.##
САД, мм рт. ст.	120 (110–120)	120 (119–130)*	138 (126–145)**.#
ДАД, мм рт. ст.	77,5 (70–80)	75 (70–80)	90 (80–90)**.##
СКФ Ноек, мл/мин/1,73 м ²	95,3 (81,1–110,7)	91,5 (80,2–103,5)	66,2 (57,4–87,4)**.*.##
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 (4,3–5,6)	4,7 (4,3–5,6)	6,5 (4,7–7,3)*.#

ЛПВП, ммоль/л	1,49 (1,20–1,73)	1,42 (1,19–1,83)	1,40 (1,27–1,95)
ЛПНП, ммоль/л	2,98 (2,03–3,65)	2,90 (2,15–3,53)	3,73 (3,05–5,16)*.#
ЛПОНП, ммоль/л	0,49 (0,42–0,69)	0,68 (0,53–1,13)	1,00 (0,66–1,27) *
ТГ, ммоль/л	1,00 (0,79–1,30)	1,29 (1,01–1,50)	1,60 (0,90–2,30)*.#
Коэффициент атерогенности	2,31 (1,95–3,55)	2,40 (1,39–3,95)	3,40 (2,35–4,10)

Примечание. Различия в сравнении с подгруппой 1: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,005$; в сравнении с подгруппой 2: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,005$.

Таблица 2

Показатели сБСЖК, ИЛ-6, ИЛ-8 у пациентов основной, контрольной группы и группы сравнения (Me (Q1–Q3))			
Показатель	Основная группа (87 человек)	Группа контроля (24 человека)	Группа сравнения (22 человека)
Сывороточная концентрация сБСЖК, нг/мл	0,07 (0,03–0,11)*.#	0,03 (0,02–0,07)	0,04 (0,02–0,05)
Мочевая экскреция сБСЖК, нг/ммоль	0,38 (0,21–0,52)**.#	0,09 (0,08–0,12)	0,25 (0,13–0,25)**
Сывороточная концентрация ИЛ-6, пг/мл	2,53 (1,91–3,08)**	1,82 (0,98–2,26)	2,36 (1,83–3,11)*
Мочевая экскреция ИЛ-8, пг/ммоль	3,98 (2,53–7,36)	3,26 (1,55–3,77)	3,49 (2,63–5,81)

Примечание. Различия в сравнении с группой контроля: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,005$; в сравнении с группой сравнения: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,005$.

Пациенты основной группы не имели в анамнезе диагноза пиелонефрита. У них также отсутствовали какие-либо клинико-лабораторные признаки острой инфекции мочевыводящих путей, что подтверждается нормальными показателями ИЛ-6, являющегося маркером острой воспалительной реакции. Как известно, ИЛ-8 – основной хемотаксический фактор для нейтрофильных лейкоцитов при воспалении, повышение содержания ИЛ-8 в моче является признаком ее бактериальной контаминации [41]. Уровень ИЛ-8 у 11 больных СД-1 был выше референсных значений, что, вероятно, объясняется наличием хронического пиелонефрита в стадии ремиссии у данной категории пациентов. В связи с этим лица с СД-1, содержание ИЛ-8 в моче которых превышало верхнюю границу референсного диапазона, в последующий анализ уровня ИЛ-8 на различных стадиях ДН и ХБП не включались.

В табл. 3 представлены показатели сБСЖК, ИЛ-6 и ИЛ-8 при разделении пациентов основной группы на подгруппы в зависимости от уровня СЭА. Установлено, что содержание сБСЖК и ИЛ-6 в сыворотке крови, а также сБСЖК и ИЛ-8 в моче увеличивалось по мере прогрессирования ДН и было максимальным у лиц подгруппы ПУ. При этом у больных подгрупп НАУ и МАУ концентрация сБСЖК в сыворотке крови и ИЛ-8 в моче не имела статистически значимых различий, в

то время как уровень сБСЖК в моче и ИЛ-6 в сыворотке у пациентов подгруппы МАУ был выше по сравнению со значениями данных анализов у лиц подгруппы НАУ. Анализ содержания исследуемых лабораторных маркеров у пациентов основной группы по сравнению с контролем показал, что сывороточная концентрация сБСЖК и мочевая экскреция ИЛ-8 имели статистически значимые различия с контролем только у лиц подгруппы ПУ, в то время как уровень сБСЖК в моче отличался от контроля уже у больных с НАУ, а ИЛ-6 в сыворотке – у лиц с МАУ.

Представляет интерес изучение исследуемых альтернативных маркеров ДН у больных СД-1 в зависимости от степени снижения СКФ Ноек (табл. 4). Так, при исследовании мочевой экскреции ИЛ-8 было обнаружено повышение данного показателя по мере увеличения стадии ХБП. Аналогичные результаты были получены и при изучении содержания сБСЖК в моче. Сывороточная концентрация сБСЖК у лиц основной группы не имела статистически значимых различий у больных ХБП1 и ХБП2, однако была выше у лиц с ХБП3а. Обращает на себя внимание и более высокая концентрация ИЛ-6 у лиц с ХБП3а, что обусловлено преобладанием в данной подгруппе больных с ПУ, при которой, как указывалось выше, происходило увеличение уровня ИЛ-6.

Таблица 3

Показатели сБСЖК, ИЛ-6, ИЛ-8 у пациентов основной группы на различных стадиях диабетической нефропатии в сравнении с группой контроля (Me (Q1–Q3))				
Показатель	Подгруппа 1 (категория А1) (30 человек)	Подгруппа 2 (категория А2) (29 человек)	Подгруппа 3, (категория А3) (28 человек)	Группа контроля (24 человека)
Сывороточная концентрация сБСЖК, нг/мл	0,03 (0,01–0,11)	0,07 (0,01–0,11)	0,14 (0,07–0,48)*.*.*.#, ^	0,03 (0,01–0,06)
Мочевая экскреция сБСЖК, нг/ммоль	0,25 (0,22–0,28)**	0,38 (0,28–0,51)*.*.*##	0,63 (0,52–0,95)*.*.*.#, ^^	0,09 (0,08–0,12)

Сывороточная концентрация ИЛ-6, пг/мл	1,97 (1,65–2,67)	2,57 (2,03–3,12)**.#	3,6 (2,59–5,33)**.#.#.^	1,82 (0,98–2,26)
Мочевая экскреция ИЛ-8, пг/ммоль	2,90 (1,58–4,37)	3,32 (2,31–5,00)	6,76 (5,21–8,70)**.#.#.^	3,26 (1,55–3,77)

Примечание. Различия в сравнении с контрольной группой: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,005$; в сравнении с подгруппой 1: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,005$; в сравнении с подгруппой 2: ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,005$.

Таблица 4

Показатели сБСЖК, ИЛ-6, ИЛ-8 у пациентов основной группы по стадиям ХБП (Me (Q1–Q3))			
Показатель	ХБП1 (37 человек)	ХБП2 (23 человека)	ХБП3а (16 человек)
Сывороточная концентрация сБСЖК, нг/мл	0,07 (0,02–0,11)	0,07 (0,01–0,11)	0,49**.# (0,31–0,58)
Мочевая экскреция сБСЖК, нг/ммоль	0,25 (0,13–0,38)	0,38* (0,25–0,51)	0,87**.# (0,63–1,07)
Сывороточная концентрация ИЛ-6, пг/мл	2,22 (1,92–2,92)	2,56 (1,84–2,91)	5,16*. (2,76–6,98)
Мочевая экскреция ИЛ-8, пг/ммоль	2,9 (1,76–4,08)	5,45** (3,77–7,36)	9,53**.# (8,70–10,20)

Примечание. Различия в сравнении с подгруппой ХБП1: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,005$; в сравнении с подгруппой ХБП2: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,005$.

Таблица 5

Корреляционные связи сБСЖК, ИЛ-6 и ИЛ-8 с клинико-лабораторными показателями у пациентов с СД-1				
Показатель	Стаж СД	Альбинурия	ЛПОНП	СКФ Ноек
Сывороточная концентрация сБСЖК, нг/мл	$r = 0,298$ $p = 0,003$	$r = 0,191$ $p = 0,109$	$r = 0,389$ $p = 0,06$	$r = -0,096$ $p = 0,432$
Мочевая экскреция сБСЖК, нг/ммоль	$r = 0,689$ $p = 0,000$	$r = 0,551$ $p = 0,000$	$r = 0,45$ $p = 0,027$	$r = -0,342$ $p = 0,02$
Сывороточная концентрация ИЛ-6, пг/мл	$r = 0,51$ $p = 0,000$	$r = 0,312$ $p = 0,027$	$r = 0,662$ $p = 0,002$	$r = -0,61$ $p = 0,655$
Мочевая экскреция ИЛ-8, пг/ммоль	$r = 0,322$ $p = 0,005$	$r = 0,147$ $p = 0,329$	$r = 0,077$ $p = 0,722$	$r = -0,314$ $p = 0,012$

В свою очередь лица, имеющие МАУ, также были разделены на две подгруппы: больные с ХБП1 и ХБП2. Отмечено, что более высокие показатели мочевых экскреций сБСЖК и ИЛ-8 у пациентов с МАУ с ХБП2 по сравнению с ХБП1 ($p = 0,018$ и $p = 0,031$ соответственно), вероятно, позволяют рассматривать данные вещества как потенциальные маркеры снижения СКФ у больных СД-1.

Для того чтобы подтвердить, что полученные в ходе нашего исследования результаты не случайны, был проведен корреляционный анализ сБСЖК, ИЛ-6 и ИЛ-8 с клинико-лабораторными параметрами пациентов основной группы, результаты которого представлены табл. 5. Так, выявлены положительные корреляции всех исследуемых маркеров со стажем СД-1, наиболее выраженные у мочевой экскреции сБСЖК. Обращают на себя внимание и обратные корреляционные связи, полученные между уровнем СКФ Ноек и содержанием сБСЖК и ИЛ-8 в моче, в то время как анализ взаимосвязей сывороточных концентраций ИЛ-6 и сБСЖК с указанным лабораторным параметром

статистически значимых различий не выявил. Интересной представляется и более сильная положительная корреляционная связь концентрации ИЛ-6 в сыворотке с уровнем ЛПОНП по сравнению со степенью взаимосвязи данного маркера с показателями САД и ДАД ($r = 0,662$, $p = 0,002$; $r = 0,333$, $p = 0,008$; $r = 0,369$, $p = 0,003$, соответственно). Также нами была обнаружена отрицательная корреляционная связь между уровнем сБСЖК в моче и содержанием железа в сыворотке крови.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования было получено статистически значимое увеличение мочевой экскреции сБСЖК у пациентов основной группы по мере прогрессирования ДН. Аналогичные результаты по содержанию сБСЖК в моче у больных СД-1 продемонстрированы в работе F.L. Nauta и соавт. [8]. Как уже указывалось выше, в почечной ткани человека экспрессируется и пБСЖК. Согласно результатам ряда зарубежных исследований, у больных СД-1 повыше-

ние уровня пБСЖК в моче, также как и сБСЖК, происходило параллельно с увеличением тяжести ДН, что объяснялось тубулотоксическим эффектом альбумина, попавшего в просвет канальца [14–16]. Возможно, данный механизм оказывает влияние и на мочевую экскрецию сБСЖК, повышающуюся при увеличении альбуминурии [8]. Однако тубулотоксический эффект альбумина не позволяет объяснить повышение мочевой экскреции сБСЖК у больных СД-1 с нормальным уровнем альбуминурии. Скорее всего, увеличение содержания сБСЖК в моче у данной категории пациентов указывает на роль тубулярного интерстиция в патогенезе ДН. В пользу последнего утверждения свидетельствует и установленная в нашем исследовании взаимосвязь уровня сБСЖК в моче с альбуминурией, несмотря на тот факт, что дистальный каналец считают менее подверженным токсическому действию альбумина и других мочевых белков [8].

Сывороточная концентрация сБСЖК не имела статистически значимых отличий у больных СД-1, имеющих нормо- и микроальбуминурию, однако возрастала у пациентов с ПУ, что, вероятно, свидетельствует о большей чувствительности метода определения мочевой экскреции сБСЖК по сравнению с его сывороточным содержанием.

При разделении пациентов основной группы на подгруппы согласно стадии ХБП, статистически значимые различия в сывороточной концентрации сБСЖК были получены только между подгруппами лиц с ХБП2 и ХБП3а, тогда как при оценке уровня данного маркера в моче выявлено повышение сБСЖК параллельно с увеличением ХБП, начиная уже с 1-й стадии. Интересными представляются и более высокие показатели сБСЖК в моче у больных СД-1 с МАУ, имеющих СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м² по сравнению с пациентами, у которых СКФ была более 90 мл/мин/1,73 м². В зарубежной и отечественной литературе нам не удалось найти исследования, в которых проводился бы анализ содержания сБСЖК в моче и сыворотке у больных СД-1 отдельно на каждой стадии ХБП, а также у лиц с МАУ. Повышение уровня сБСЖК в моче параллельно с увеличением ХБП, а также более высокое содержание данного лабораторного маркера у лиц с МАУ с ХБП2 по сравнению с ХБП1 подтверждается отрицательной корреляционной связью мочевой экскреции сБСЖК с СКФ Ноек, выявленной в нашем исследовании, а также взаимосвязью мочевого сБСЖК с СКФ, полученной в исследовании F.L. Nauta и соавт. [8].

В ходе проведенного исследования содержание ИЛ-6 в сыворотке у лиц, страдающих СД-1, не имело отличий при сравнении с таковым у пациентов, име-

ющих эссенциальную гипертензию. Однако как у лиц с СД-1, так и пациентов с гипертензией уровень ИЛ-6 был статистически значимо выше, чем у представителей контрольной группы. Увеличение содержания ИЛ-6 у пациентов с различными кардиоваскулярными расстройствами по сравнению со здоровыми лицами также было продемонстрировано в исследовании M.A. Mendall и соавт. [42]. Факт повышенной концентрации ИЛ-6 в сыворотке у пациентов с СД-1 и эссенциальной гипертензией, вероятно, указывает на наличие хронического низкоинтенсивного воспаления (low grade inflammation), возникающего как у пациентов с СД-1, так и у лиц с эссенциальной гипертензией. Имеются также данные, указывающие на возможную взаимосвязь процесса воспаления с нарушением в работе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и развитием эндотелиальной дисфункции, происходящих у лиц с АГ [43, 44]. Так, ИЛ-6 индуцирует усиление экспрессии рецепторов ангиотензина II, способствуя тем самым увеличению содержания ангиотензин-превращающего фермента и альдостерона в плазме крови [45, 46].

Сывороточная концентрация ИЛ-6 у больных СД-1 нарастала по мере увеличения выраженности ДН. Аналогичные результаты были получены M. Saraheimo и соавт, а также S. Shelbaya и соавт. [17, 21]. При анализе содержания уровня ИЛ-6 у лиц с СД-1, имеющих ХБП1 и ХБП2, не получено статистически значимых различий. Схожие выводы были продемонстрированы и в зарубежном исследовании, посвященном изучению сывороточной концентрации маркеров TNF α и Fas-опосредованных путей и почечной функции у лиц с СД-1, не имеющих протеинурии [24]. Более высокая концентрация ИЛ-6 у лиц с ХБП3а в нашей работе обусловлена лишь преобладанием в данной подгруппе больных с ПУ, при которой происходит увеличение уровня ИЛ-6. В пользу данного суждения выступает отсутствие корреляционной связи между содержанием ИЛ-6 в моче и СКФ Ноек, выявленное в нашем исследовании, что свидетельствует о том, что данный провоспалительный цитокин не является маркером, чувствительным к изменению уровня СКФ у больных СД-1.

Мочевая экскреция ИЛ-8, так же как и сБСЖК, нарастала по мере увеличения стадии ХБП и достигала наибольших значений у лиц с умеренным снижением СКФ (45–59 мл/мин/1,73 м²). При этом обращает на себя внимание статистически значимое различие в содержании ИЛ-8 у лиц с МАУ при ХБП1 и ХБП2. Схожие результаты были получены в работе P.P. Wolkow и соавт., изучавших роль воспалительных медиаторов

как возможных маркеров снижения фильтрационной функции почек у пациентов с СД-1 [23].

Заключение

Прогрессивное увеличение уровня мочевого экскреции сБСЖК и ИЛ-8 в зависимости от степени снижения СКФ Ноек, подтвержденное результатами корреляционного анализа, свидетельствует о том, что данные маркеры можно рассматривать в качестве альтернативных маркеров прогрессирования ДН у пациентов с СД-1. Вместе с тем, требуется дальнейшее исследование содержания данных веществ у больных СД-1 и СД-2, а также при наличии коморбидных состояний при СД, таких как артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность.

Литература

- Klein J. Biomarkers that predict diabetic nephropathy: the long road from finding targets to clinical use // *Diabetes*. 2012. V. 61. P. 3072–3073.
- Nielsen S.E., Sugaya T., Hovind P., Baba T., Parving H., Rossing P. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts progression to nephropathy in type 1 diabetic patients // *Diabetes Care*. 2010. № 33. P. 1320–1324.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск) // *Сахарный диабет*. 2015. № 18. С. 1–112.
- MacIsaac R.J., Tsalamandris C., Panagiotopoulos S., Smith T.J., McNeil I.K.J., Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2004. V. 27. № 1. P. 195–200.
- Giorgino F., Laviola L., Perin P.C., Solnica B., Fuller J., Chaturvedi N. Factors associated with progression to macroalbuminuria in microalbuminuric type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study // *Diabetologia*. 2004. № 47. P. 1020–1028. doi: 10.1007/s00125-004-1413-8.
- Perkins B.A., Ficociello L.H. In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria // *Kidney International*. 2010. № 77. P. 57–64.
- Лебедева Н.О., Вукулова О.К. Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. 2012. № 2. С. 38–45.
- Nauta F.L., Boertien W.E., Bakker S.J., Goor H.V., Oeveren W.V., Paul E., Bilo H., Gansevoort R.T. Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes // *Diabetes Care*. 2011. № 34. P. 975–981.
- Smathers R.L., Petersen D.R. The human fatty acid-binding protein family: evolutionary divergences and functions // *Human genomics*. 2011. V. 5, № 3. P. 170–191.
- Haunerland N.H., Spener F. Fatty acid-binding proteins – insights from genetic manipulations // *Progress in lipid research*. 2004. № 43. P. 328–349.
- Storch J., Thumser A.E. Tissue-specific functions in the fatty acid-binding protein family // *The Journal of Biological Chemistry*. 2010. V. 285, № 43. P. 32679–32683.
- Maatman R.G., Westerlo M.A., Kuppevelt T.H., Veerkamp J.H. Molecular identification of the liver- and the heart-type fatty acid-binding proteins in human and rat kidney // *Biochem. J*. 1992. № 288. P. 285–290.
- Ozawa S., Ueda S., Li Y., Mori K., Asanuma K., Yanagita M., Nakagawa T. Fatty acid binding protein 3 as a potential mediator for diabetic nephropathy in eNOS deficient mouse // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2014. № 454. P. 531–536.
- Panduru N.M., Forsblom C. Urinary liver-type fatty acid-binding protein and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. 2013. № 36. P. 2077–2083.
- Kamijo-Ikemori A., Sugaya T., Ichikawa D., Hoshino S., Matsui K., Yokoyama T., Yasuda T., Hirata K., Kimura K. Urinary liver type fatty acid binding protein in diabetic nephropathy // *Clinica Chimica Acta*. 2013. № 424. P. 104–108.
- Kamijo-Ikemori A., Sugaya T., Yasuda T., Kawata T., Ota A., Tatsunami S., Kaise R., Ishimitsu T., Tanaka Y., Kimura K. Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in diabetic nephropathy of type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. 2011. № 34. P. 691–696.
- Saraheimo M., Teppo A.-M., Forsblom C., Fagerudd J., Groop P.-H. Diabetic nephropathy associated with low-grade inflammation in type 1 diabetic patients // *Diabetologia*. 2003. № 46. P. 1402–1407.
- Alexandraki K.I., Piperi C., Ziakas P.D., Apostolopoulos N.V., Makrilakis K., Syriou V., Diamanti-Kandarakis E., Kaltsas G., Kalofoutis A. Cytokine secretion in long-standing diabetes mellitus type 1 and 2: associations with low-grade systemic inflammation // *Clin. Immunol*. 2008. № 28. P. 314–321.
- Targher G., Zenari L., Bertolini L., Muggeo M., Zoppini G. Elevated levels of interleukin-6 in young adults with type 1 diabetes without clinical evidence of microvascular and macrovascular complications // *Diabetes Care*. 2001. V. 24. № 5. P. 1402–1407.
- Vaidya V.S., Niewczas M.A., Ficociello L.H., Johnson A.S., Collings F.B., Warram J.H., Krolewski A.S., Bonventre J.V. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes is associated with lower levels of urinary tubular injury biomarkers, kidney injury molecule-1, and N-acetyl-β-D-glucosaminidase // *Kidney Int*. 2011. V. 79, № 4. P. 464–470. doi:10.1038/ki.2010.404.
- Shelbaya S., Amer H., Seddik S., Allah A.A., Sabry I.M., Mohamed T., Mosely M. Study of the role of interleukin-6 and highly sensitive C-reactive protein in diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2012. № 16. P. 176–182.
- Choudhary N., Ahlawat R.S. Interleukin-6 and C-Reactive protein in pathogenesis of diabetic nephropathy // *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2008. V. 2, № 2. P. 72–79.
- Wolkow P.P., Niewczas M.A., Perkins B., Ficociello L.F., Lipinski B., Warram J.H., Krolewski A.S. Association of urinary inflammatory markers and renal decline in microalbuminuric type 1 diabetics // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008. № 797, P. 789–797.
- Niewczas M.A., Ficociello L.H., Johnson A.C., Walker W., Rosolowsky E.T., Roshan B., Warram J.H., Krolewski A.S. Serum concentrations of markers of TNFα and fas-mediated pathways and renal function in nonproteinuric patients with type 1 diabetes // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009. № 4. P. 62–70.
- Mahyar A., Ayazi P., Maleki M.R., Daneshi-Kohan M.M., Sarokhani H.R., Hashemi H.J., Talebi-Bakhshayesh M. Serum levels of interleukin-6 and interleukin-8 as diagnostic markers of acute pyelonephritis in children // *Korean J. Pediatr*. 2013. V. 56, № 5. P. 218–223. doi: 10.3345/kjp.2013.56.5.218.

26. Hoepelman A.I., Meiland R., Geerlings S.E. Pathogenesis and management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2003. № 22. P. 35–43.
27. Хайкина Е.В., Решедько Г.К., Морозов М.В. Инфекции мочевыводящих путей у больных сахарным диабетом // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2008. Т. 10, № 3. С. 36–44.
28. Joshi N., Caputo G., Weitekamp M., Karchmer A.W. Infections in patients with diabetes mellitus // *New England Journal of Medicine*. 1999. № 341. P. 1906–1911.
29. Ronald A., Ludwig E. Urinary tract infections in adults with diabetes // *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2001. № 17. P. 287–292.
30. Kuruvilla S., Dorkin T.J. Diabetes and its effect on lower urinary tract function: pathophysiology and management // *Current Bladder Dysfunction Reports*. 2014. № 9. P. 221–226. doi: 10.1007/s11884-014-0251-x.
31. Попков В.М., Долгов А.Б., Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Вараксин Н.А. Мочевые биомаркеры при остром пиелонефрите // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013. Т. 9, № 1. С. 110–115.
32. Меркоданова Ю.А., Утц И.А. Цитокиновый профиль мочи при различных этиопатогенетических вариантах хронического пиелонефрита у детей // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011. Т. 7, № 4. С. 901–904.
33. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):1–150. URL: <http://www.kdigo.org/clinical-practice-guidelines/pdf/CKD/KDIGO2012CKDGL.pdf>
34. Похильченко М.В., Котова Д.П., Постникова С.Л. Методы исследования состояния функции почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Лечебное дело*. 2011. № 2. С. 111–119.
35. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете. Новосибирск: Изд-во НГУ, 2014. 44 с.
36. Woo K.-S., Choi J.-L., Kim B.-R., Kim J.-E., Han J.-Y. Clinical Usefulness of Serum Cystatin C as Marker of Renal Function // *Diabetes Metab. J.* 2014. № 38. P. 278–284.
37. Zhang P.P., Zhan J.H., Xie H.L., Li L.S., Liu Z.H. Evaluation of glomerular filtration rate using cystatin C in diabetic patients analysed by multiple factors including tubular function // *The Journal of International Medical Research*. 2010. № 38. P. 473–483.
38. MacIsaac R.J., Tsalamandris C., Thomas M.C., Premaratne E., Panagiotopoulos S., Smith T.G., Poon A., Jenkins M.A., Ratnaik S.I., Power D.A., Jerums G. The accuracy of cystatin C and commonly used creatinine-based methods for detecting moderate and mild chronic kidney disease in diabetes // *Diabetic Medicine*. № 24. P. 443–448.
39. Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Галкина О.В., Зубина И.М., Богданова Е.О., Ситовский В.Г., Смирнов А.В. Диагностическая значимость цистатина С и нейтрофильного липокалина, ассоциированного с желатинозой, при первичных гломерулопатиях // *Терапевтический архив*. 2013. № 6. С. 10–16.
40. Hoek F.J., Kemperman F.A., Krediet R.T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate // *Nephrol. Dial. Transpl.* 2003. № 18. P. 2024–2031.
41. Тетерина Т.А., Аполихина И.А., Глыбочко П.В., Безнощенко О.С., Кречетова Л.В. Дифференцированный подход к диагностике резистентного гиперактивного мочевого пузыря у женщин // *Эффективная фармакотерапия*. 2014. № 41. С. 18–23.
42. Mendall M.A., Asante M., Ballam L., Morris J., Strachan D.P., Camm A.J., Northfield T.C. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease // *Heart*. 1997. V. 78. P. 273–277.
43. Brasier A.R., Recinos A. III, Eledrisi M.S. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002. № 22. P. 1257–1266.
44. Stenvinkel P. Endotelial dysfunction and inflammation – is there link? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001. № 16. P. 1968–1971.
45. Samuelsson A.M., Alexanderson C., Mölne J., Haraldsson B., Hansell P., Holmång A. Prenatal exposure to interleukin-6 results in hypertension and alterations in the renin-angiotensin system of the rat // *J. Physiol.* 2006. V. 575. № 3. P. 855–867.
46. Топчиева Л.В., Мальшиева И.Е., Курбатова И.В., Корнева В.А., Барышева О.Ю. Содержание интерлейкина-6 у здоровых и больных эссенциальной артериальной гипертензией с разными генотипами по –572G>C полиморфному маркеру гена *IL6* // *Ученые записки Петрозаводского государственного университета: естественные и технические науки*. 2015. № 2. С. 39–44.

Поступила в редакцию 28.06.2015 г.

Утверждена к печати 09.09.2015 г.

Рыжикова Юлия Александровна (✉) – аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

Ворожцова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

Саприна Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

Завадовская Вера Дмитриевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии СибГМУ (г. Томск).

Мериннов Антон Борисович – врач-рентгенолог отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии (г. Томск).

Кулагина Ирина Владимировна – канд. мед. наук, зав. клинико-диагностической лабораторией НИИ кардиологии (г. Томск).

✉ **Рыжикова Юлия Александровна**, тел. 8-953-910-7113; e-mail: kabirova.y86@mail.ru

CHARACTERISTICS OF THE HEART FATTY ACID-BINDING PROTEIN, INTERLEUKIN-6 AND INTERLEUKIN-8 AS ALTERNATIVE MARKERS OF DIABETIC NEPHROPATHY PROGRESSION IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Ryzhikova Yu.A.¹, Vorozhtsova I.N.^{1,2}, Saprina T.V.¹, Zavadovskaya V.D.¹, Merinov A.B.², Kulagina I.V.²

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of this work was to study the levels of the heart fatty acid-binding protein (h-FABP), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8), in diabetic nephropathy (DN) in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM).

Material and methods. We examined 87 patients aged 18 to 54 with T1DM within the study group. 30 patients with type 1 diabetes were diagnosed with normoalbuminuria, 29 patients – with microalbuminuria and 28 patients – with proteinuria. The control group consisted of 24 healthy donor aged 22 to 29. The comparison group included 22 patients aged 20 to 42 with verified diagnosis of essential arterial hypertension (AH) without carbohydrate metabolism disorders. The daily urinary albumin excretion was determined by immunoturbidimetric technique. 30 patients with type 1 diabetes were diagnosed with normoalbuminuria, 29 patients – with microalbuminuria and 28 patients - with proteinuria. Calculation of glomerular filtration rate was performed according to the Hoek formula with the use of cystatin C serum concentrations. Contents of h-FABP, IL-6 and cystatin C in serum and h-FABP, IL-8 in urine were determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. Analysis of the h-FABP content in serum showed that the concentration of this marker in individuals with T1DM was higher than in patients of the control group and the comparison group. Analysis of the h-FABP content in the urine revealed that individuals with essential hypertension showed an increased level of h-FABP while patients with T1DM demonstrated the highest concentration of h-FABP. The concentration of IL-6 in individuals with T1DM and in individuals with AH significantly exceeded the control values. The contents of h-FABP and IL-6 in serum and h-FABP and IL-8 in urine increased with the progression of DN and reached maximum in individuals of the proteinuria subgroup. At the same time, the levels of h-FABP and IL-8 in the urine of patients in the microalbuminuria (MAU) subgroup were higher compared to those in individuals of the normoalbuminuria (NAU) subgroup. Noteworthy is the fact that the h-FABP content in the urine of individuals in NAU subgroup was higher compared to the control group. Furthermore, higher rates of h-FABP and IL-8 urinary excretions were observed in individuals with CKD stage 2 as compared to individuals with CKD stage 1 in the MAU subgroup.

Conclusion. Thus, the results obtained in the course of the study indicate that h-FABP and IL-8 can be considered as alternative markers of DN progression in patients with T1DM.

KEY WORDS: heart fatty acid-binding protein, interleukin-6, interleukin-8, diabetic nephropathy, markers, type 1 diabetes mellitus.

Bulletin of Siberian Medicine, 2015, vol. 14, no. 5, pp. 61–72

References

1. Klein J. Biomarkers that predict diabetic nephropathy: the long road from finding targets to clinical use. *Diabetes*, 2012, no. 61, pp. 3072–3073.
2. Nielsen S.E., Sugaya T, Hovind P, Baba T, Parving H., Rossing P. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts progression to nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2010, no. 33, pp. 1320–1324.
3. Dedov I.I., Shestakova M.V. Algoritmy specializirovannoy meditsinskoy pomoschi bolnym sakharnym diabetom [Standards of specialized diabetes care]. *Saharnyi diabet – Diabetes Mellitus*, 2013, vol. 18, no. 1S, pp. 1–112 (in Russian).
4. MacIsaac R.J., Tsalamandris C., Panagiotopoulos S., Smith T.J., McNeil K.J., Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, vol. 27, no. 1, pp. 195–200.
5. Giorgino F., Laviola L., Perin P.C., Solnica B., Fuller J., Chaturvedi N. Factors associated with progression to

- macroalbuminuria in microalbuminuric type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*, 2004, no. 47, pp. 1020–1028. doi: 10.1007/s00125-004-1413-8
6. Perkins B.A., Ficociello L.H. In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria. *Kidney International*, 2010, no. 77, pp. 57–64.
 7. Lebedeva N.O., Vikulova O.K. Markery doklinicheskoy diagnostiki diabeticheskoy nefropatii u patsiyentov s sakharnym diabetom 1 tipa [Pre-clinical markers for diagnosis of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus]. *Sakharnyi diabet – Diabetes Mellitus*, 2012, no. 2, pp. 38–45 (in Russian).
 8. Nauta F.L., Boertien W.E., Bakker S.J., Goor H.V., Oeveren W.V., Paul E., Bilo H., Gansevoort R.T. Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 2011, no. 34, pp. 975–981.
 9. Smathers R.L., Petersen D.R. The human fatty acid-binding protein family: evolutionary divergences and functions. *Human genomics*, 2011, vol. 5, no. 3, pp. 170–191.
 10. Haunerland N.H., Spener F. Fatty acid-binding proteins – insights from genetic manipulations. *Progress in Lipid Research*, 2004, no. 43, pp. 328–349.
 11. Storch J., Thumser A.E. Tissue-specific functions in the fatty acid-binding protein family. *The Journal of Biological Chemistry*, 2010, vol. 285, no. 43, pp. 32679–32683.
 12. Maatman R.G., Westerlo M.A., Kuppevelt T.H., Veerkamp J.H. Molecular identification of the liver- and the heart-type fatty acid-binding proteins in human and rat kidney. *Biochem. J.*, 1992, no. 288, pp. 285–290.
 13. Ozawa S., Ueda S., Li Y., Mori K., Asanuma K., Yanagita M., Nakagawa T. Fatty acid binding protein 3 as a potential mediator for diabetic nephropathy in eNOS deficient mouse. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2014, no. 454, pp. 531–536.
 14. Panduru N.M., Forsblom C. Urinary liver-type fatty acid-binding protein and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2013, no. 36, pp. 2077–2083.
 15. Kamijo-Ikemori A., Sugaya T., Ichikawa D., Hoshino S., Matsui K., Yokoyama T., Yasuda T., Hirata K., Kimura K. Urinary liver type fatty acid binding protein in diabetic nephropathy. *Clinica Chimica Acta*, 2013, no. 424, pp. 104–108.
 16. Kamijo-Ikemori A., Sugaya T., Yasuda T., Kawata T., Ota A., Tatsunami S., Kaise R., Ishimitsu T., Tanaka Y., Kimura K. Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in diabetic nephropathy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2011, no. 34, pp. 691–696.
 17. Saraheimo M., Teppo A.-M., Forsblom C., Fagerudd J., Groop P.-H. Diabetic nephropathy is associated with low-grade inflammation in type 1 diabetic patients. *Diabetologia*, 2003, no. 46, pp. 1402–1407.
 18. Alexandraki K.I., Piperi C., Ziakas P.D., Apostolopoulos N.V., Makrilakis K., Syriou V., Diamanti-Kandaraki E., Kaltsas G., Kalofoutis A. Cytokine secretion in long-standing diabetes mellitus type 1 and 2: associations with low-grade systemic inflammation. *Clin. Immunol.*, 2008, no. 28, pp. 314–321.
 19. Targher G., Zenari L., Bertolini L., Muggeo M., Zoppini G. Elevated levels of interleukin-6 in young adults with type 1 diabetes without clinical evidence of microvascular and macrovascular complications. *Diabetes Care*, 2001, vol. 24, no. 5, pp. 1402–1407.
 20. Vaidya V.S., Niewczas M.A., Ficociello L.H., Johnson A.S., Collings F.B., Warram J.H., Krolewski A.S., Bonventre J.V. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes is associated with lower levels of urinary tubular injury biomarkers, kidney injury molecule-1, and *N*-acetyl- β -D-glucosaminidase. *Kidney Int.*, 2011, vol. 79, no. 4, pp. 464–470. doi:10.1038/ki.2010.404.
 21. Shelbaya S., Amer H., Seddik S., Allah A.A., Sabry I.M., Mohamed T., Mosely M. Study of the role of interleukin-6 and highly sensitive C-reactive protein in diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2012, no. 16, pp. 176–182.
 22. Choudhary N., Ahlawat R.S. Interleukin-6 and C-reactive protein in pathogenesis of diabetic nephropathy. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 2008, vol. 2, no. 2, pp. 72–79.
 23. Wolkow P.P., Niewczas M.A., Perkins B., Ficociello L.F., Lipinski B., Warram J.H., Krolewski A.S. Association of urinary inflammatory markers and renal decline in microalbuminuric type 1 diabetics. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2008, no. 797, pp. 789–797.
 24. Niewczas M.A., Ficociello L.H., Johnson A.C., Walker W., Rosolowsky E.T., Roshan B., Warram J.H., Krolewski A.S. Serum Concentrations of Markers of TNF and Fas-Mediated Pathways and Renal Function in Nonproteinuric Patients with Type 1 Diabetes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2009, no. 4, pp. 62–70.
 25. Mahyar A., Ayazi P., Maleki M.R., Daneshi-Kohan M.M., Sarokhani H.R., Hashemi H.J., Talebi-Bakhshayesh M. Serum levels of interleukin-6 and interleukin-8 as diagnostic markers of acute pyelonephritis in children. *Korean J. Pediatr.*, 2013, vol. 56, no. 5, pp. 218–223. doi: 10.3345/kjp.2013.56.5.218.
 26. Hoepelman A.I., Meiland R., Geerlings S.E. Pathogenesis and management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2003, no. 22, pp. 35–43.
 27. Haikina E.V., Reshedko G.K., Morozov M.V. Infektsii mochevyvodyashikh putey u bolnykh sakharnym diabetom [Urinary tract infections in diabetic patients]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya – Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2008, vol. 10, no. 3, pp. 36–44 (in Russian).
 28. Joshi N., Caputo G., Weitekamp M., Karchmer A.W. Infections in patients with diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 1999, no. 341, pp. 1906–1911.
 29. Ronald A., Ludwig E. Urinary tract infections in adults with diabetes. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2001, no. 17, pp. 287–292.
 30. Kuruvilla S., Dorkin T.J. Diabetes and its effect on lower urinary tract function: pathophysiology and management. *Current Bladder Dysfunction Reports*, 2014, no. 9, pp. 221–226. doi: 10.1007/s11884-014-0251-x.
 31. Popkov V.M., Dolgov A.B., Zakharova N.B., Ponukalin A.N., Varaksin N.A. Mochevye biomarkery pri ostrom pyelonefrite [Urinary biomarkers in acute pyelonephritis]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal – Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2013, vol. 9, no. 1, pp. 110–115 (in Russian).
 32. Merkodanova Yu.A., Utz I.A. Tsitokinovyy profil mochi pri razlichnykh etiopatogeneticheskikh variantakh khronicheskogo pyelonefrita u detey [Urinary cytokines spectrum of different etiologic and pathogenic types at children with chronic pyelonephritis]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal – Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2011, vol. 7, no. 4, pp. 901–904 (in Russian).
 33. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. *Kidney Int Suppl* 2013; 3(1): 1–150. URL: http://www.kdigo.org/clinical-practice-guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
 34. Pochilchenko M.V., Kotova D.P., Postnikova S.L. Myetody

- isslyedovaniya sostoyaniya funktsii pochek u patsiyentov s syerdyechno-sosudistymi zabolovaniyami [Methods of studying the state renal function in patients with cardiovascular disease]. *Lyechebnoye dyelo – Medical Practice*, 2011, no. 2, pp. 111–119 (in Russian).
35. Klimontov V.V., Myakina N.E. Khronichyeskaya boleyzn pochek pri sakharanom diabyetye [*Chronic kidney disease in diabetes mellitus*]. Novosibirsk, NGU Publ., 2014. 44 p. (in Russian).
36. Woo K.-S., Choi J.-L., Kim B.-R., Kim J.-E., Han J.-Y. Clinical usefulness of serum cystatin C as a Marker of renal function. *Diabetes Metab. J.*, 2014, no. 38, pp. 278–284.
37. Zhang P.P., Zhan J.H., Xie H.L., Li L.S., Liu Z.H. Evaluation of glomerular filtration rate using cystatin C in diabetic patients analysed by multiple factors including tubular function. *The Journal of International Medical Research*, 2010, no. 38, pp. 473–483.
38. MacIsaac R.J., Tsalamandris C., Thomas M.C., Premaratne E., Panagiotopoulos S., Smith T.G., Poon A., Jenkins M.A., Ratnaik S.I., Power D.A., Jerums G. The accuracy of cystatin C and commonly used creatinine-based methods for detecting moderate and mild chronic kidney disease in diabetes. *Diabetic Medicine*, no. 24, pp. 443–448.
39. Proletov Ya.Yu., Saganova Ye.S., Galkina O.V., Zubina I.M., Bogdanova Ye.O., Sipovsky V.G., Smirnov A.V. [Diagnostic value of cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in primary glomerulopathies]. *Terapevticheskii arhiv – Therapeutic Archive*, 2013, vol. 85, no. 6, pp. 10–16 (in Russian).
40. Hoek F.J., Kemperman F.A., Krediet R.T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol. Dial. Transpl.*, 2003, no. 18, pp. 2024–2031.
41. Teterina T.A., Apolikhina I.A., Glybochko P.V., Beznoschenko O.S., Krechetova L.V. Differentsirovanny podkhod k diagnostike rezistentnogo giperaktivnogo mochevogo puzyrya u zhenshin [Differential approach to diagnostics of resistant overactive bladder in women]. *Effektivnaya farmakoterapiya – Effective Pharmacotherapy*, 2014, no. 41, pp. 18–23 (in Russian).
42. Mendall M.A., Asante M., Ballam L., Morris J., Strachan D.P., Camm A.J., Northfield T.C. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart*, 1997, vol. 78, pp. 273–277.
43. Brasier A.R., Recinos A. III, Eleddrisi M.S. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002, no. 22, pp. 1257–1266.
44. Stenvinkel P. Endotelial dysfunction and inflammation – is there link? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2001, no. 16, pp. 1968–1971.
45. Samuelsson A.M., Alexanderson C., Mölne J., Haraldsson B., Hansell P., Holmäng A. Prenatal exposure to interleukin-6 results in hypertension and alterations in the renin-angiotensin system of the rat. *J. Physiol.*, 2006, vol. 575, no. 3, pp. 855–867.
46. Topchieva L.V., Malysheva I.E., Kurbatova I.V., Korneva V.A., Barysheva O.Y. Soderzhaniye interlyekina-6 u zdorovykh i bolnykh essentsialnoy arterialnoy gipyrtenziyey s raznymi gyenotipami po –572G>C polimorfnomu markyoru gena IL6 [Assessment of interleukin-6 level in healthy and hypertensive subjects with different genotypes by –572G>C polymorphic marker of IL6 gene]. *Uchyonyye zapiski pyetrozavodskogo gosudarstvennogo uniyversityeta: yestyestvyennyye i tyekhnichyeeskiye nauki – Scientific Notes of the Petrozavodsk State University: Natural and Technical Sciences*. 2015. no. 2, pp. 39–44 (in Russian).

Ryzhikova Yuliya A. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Vorozhtsova Irina N., Siberian State Medical University; Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Saprina Tatiana V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Zavadovskaya Vera D., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Merinov Anton B., Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Kulagina Irina V. Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Ryzhikova Yuliya A.**, Ph. +7-953-910-7113; e-mail: kabiroya.y86@mail.ru