

УДК 616.379-008.64:616.12-008.46
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-26-32

О. Н. ВАСИЛЬКОВА¹, И. Ю. ПЧЕЛИН², Т. В. МОХОРТ³

Цистатин С как маркер активного развития атеросклеротического процесса у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек

¹ Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь 246000, Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Ланге, д. 5

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

³ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь 220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, д. 83
E-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com

Статья поступила в редакцию 24.04.22 г.; принята к печати 24.06.22 г.

Резюме

Введение. Связь между дисфункцией почек и изменениями в сердечно-сосудистой системе многогранна и строится по типу обратной связи, поэтому значение такого потенциального маркера скорости клубочковой фильтрации (СКФ), как цистатин С, невозможно не оценить в качестве предиктора развития кардиоваскулярных осложнений и фактора атерогенеза при сахарном диабете (СД) и хронической болезни почек (ХБП). **Цель** – оценить роль цистатина С как фактора атерогенеза у пациентов с СД и ХБП. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 514 пациентов в возрасте от 25 до 80 лет (449 – исследуемая группа, 65 – группа сравнения). Всем пациентам проводили клиническое и лабораторное обследование, ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей и брахиоцефальных артерий (БЦА). **Результаты.** Толщина комплекса интима-медиа (КИМ) возрастала с увеличением уровня цистатина С как в правой сонной артерии (СА) (от 0,80 [0,70;0,90] до 0,97 [0,90;1,02] мм), так и в левой СА (от 0,90 [0,80;0,94] до 0,92 [0,90;1,10] мм). В результате логистического регрессионного анализа продемонстрировано, что увеличение уровня цистатина С >0,93 мг/л увеличивает в 2,5 раза шанс утолщения КИМ (ОШ 2,505, p=0,042) и в 5 раз – при увеличении цистатина С >1,38 мг/л (ОШ 4,718, p=0,001). При этом ассоциация с гомоцистеином была недостоверна (p=0,058). Уровень цистатина С ≥0,82 мг/л с чувствительностью 72 % и специфичностью 52 % позволял прогнозировать развитие субклинического атеросклероза у пациентов с СД и ХБП (ROC AUC – 0,739). **Заключение.** Цистатин С – это не только высокочувствительный и точный индикатор скорости клубочковой фильтрации, способный выявлять ранние стадии ренальной дисфункции, но и прогностический маркер, связанный с прогрессированием атеросклеротического процесса у пациентов с СД и ХБП.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая болезнь почек, атеросклероз, цистатин С

Для цитирования: Василькова О. Н., Пчелин И. Ю., Мохорт Т. В. Цистатин С как маркер активного развития атеросклеротического процесса у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(3):26–32. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-26-32.

UDC 616.379-008.64:616.12-008.46
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-26-32

V. N. VASILKOVA¹, I. Yu. PCHELIN², T. V. MOKHORT³

Cystatin C as a marker of the rapid development of the atherosclerosis in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus 5, Lange str., Gomel, Belarus, 246000

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia 7/9 Universitetskaya embankment, Saint Petersburg, Russia, 199034

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus 83, Dzerzhinskogo pr., Minsk, Belarus, 220116
E-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com

Received 24.04.22; accepted 24.06.22

Summary

Introduction. The relationship between kidney dysfunction and cardiovascular system is multifaceted. Thus, the value of such a potential marker of glomerular filtration rate (GFR) as cystatin C cannot be underestimated as a predictor of the

development of cardiovascular complications and atherogenesis factor in diabetes mellitus (DM) and chronic kidney disease (CKD). *Objective* was to evaluate the role of cystatin C as an atherogenesis factor in patients with DM and CKD. *Materials and methods.* The study involved 514 patients aged 25 to 80 years (the group of interest (n=449), the control group (n=65)). All patients underwent clinical and laboratory tests, sonography of the lower extremities vessels and brachiocephalic arteries (BCA). *Results.* The thickness of the intima-media complex increased with an increase of cystatin C level in the right carotid artery (CA) (from 0.80 [0.70; 0.90] mm to 0.97 [0.90; 1.02] mm) and in the left CA (from 0.90 [0.80; 0.94] mm to 0.92 [0.90; 1.10] mm). Logistic regression analysis demonstrated that an increase of cystatin C level > 0.93 mg/l raises the risk of intima-media thickening by 2.5 times (OR 2.505, p=0.042) and by 5 times when increase of cystatin C > 1.38 mg/l (OR 4.718, p=0.001). At the same time, the association with homocysteine was unreliable (p=0.058). The level of cystatin C \geq 0.82 mg/l with a sensitivity of 72 % and a specificity of 52 % allowed to predict the development of subclinical atherosclerosis in patients with DM and CKD (ROC AUC – 0.739). *Conclusion.* Cystatin C is not only a highly sensitive and accurate indicator of GFR, capable of detecting early stages of renal dysfunction, but also a highly effective predictive marker of atherosclerotic process in patients with DM and CKD.

Keywords: diabetes mellitus, chronic kidney disease, atherosclerosis, cystatin C

For citation: Vasilkova V. N., Pchelin I. Yu., Mokhort T. V. Cystatin C as a marker of the rapid development of the atherosclerosis in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2022;21(3):26–32. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-26-32.

Введение

Связь между дисфункцией почек и изменениями в сердечно-сосудистой системе многогранна и строится по типу обратной связи. В связи с этим, почка может и выступать как орган-мишень для действия большинства известных факторов, связанных с сердечно-сосудистыми изменениями, и активно вмешиваться в формирование системных метаболических и сосудистых патологических процессов, являясь активным синтезатором как традиционных, так и нетрадиционных факторов риска. Такая взаимообусловленность патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках позволяет представлять данные взаимоотношения как непрерывную цепь событий, составляющих кардиоренальный континуум [1].

Известно, что структурная целостность и нормальное функционирование стенок сосудов в большой степени зависит от эластина и коллагена, протеолиз которых осуществляется матриксными металлопротеиназами, сериновыми протеиназами и, в особенности, цистеиновыми протеиназами. В норме именно цистатин С, будучи ингибитором цистеиновых протеиназ, предотвращает развитие атеросклеротических повреждений. Нарушение баланса между активностями указанных протеиназ и их ингибитором – цистатином С – ведет к атерогенезу [2, 3]. Действительно, в составе нормальных артерий цистатин С легко обнаруживается, но в атеросклеротических повреждениях и в аневризме абдоминальной аорты его уровни сильно понижены, а уровни таких протеиназ, как катепсины К и S, сильно повышены.

По мнению некоторых авторов, обратная связь между повышенным цистатином С в крови и его низкой концентрацией в атеросклеротических повреждениях указывает на компенсаторный механизм, представляющий собой «безуспешную попытку» снижения проатерогенной активности цистеиновых протеиназ в стенках артерий за счет повышения циркулирующих уровней цистатина С [4]. Получается, что высокие уровни цистатина С могут быть фактором сердечно-сосудистого риска, поэтому значение такого потенциального маркера скорости клубочковой фильтрации (СКФ), как цистатин С, невозможно не оценить в качестве предиктора развития кардио-

васкулярных осложнений и фактора атерогенеза при сахарном диабете (СД) и хронической болезни почек (ХБП) [5].

Цель – оценить роль цистатина С как фактора атерогенеза у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек.

Материалы и методы исследования

В исследование, проводившееся в условиях ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», были включены 449 пациентов (126 мужчин и 323 женщины) с СД 1 типа (133 человека) и СД 2 типа (316 человек) в возрасте от 25 до 80 лет. Контрольную группу составили 65 практически здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу с исследуемой группой с СД.

Критериями включения в основную группу исследования были информированное согласие пациента, наличие СД 2 типа или СД 1 типа в анамнезе. С целью минимизации влияния других факторов из исследования исключались пациенты с заболеваниями щитовидной железы, сопровождающимся манифестным нарушением функции, с печеночной недостаточностью, активными формами гепатита, системными аутоиммунными заболеваниями, онкологическими заболеваниями в анамнезе, острыми коронарными событиями, с эпизодами тромбоэмболии легочной артерии, острыми нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе менее 6 месяцев до начала исследования, пороками сердца, инфекционным эндокардитом, фибрилляцией предсердий, хронической ревматической болезнью сердца, анемией средней и тяжелой степени тяжести, тяжелыми инфекциями, с указанием на злоупотребление алкоголем. Пациенты получали таблетированные сахароснижающие препараты (группы бигуанидов, сульфонилмочевины), комбинированную сахароснижающую терапию (группы бигуанидов, сульфонилмочевины, базальный инсулин), инсулинотерапию (генно-инженерные инсулины короткого и продленного действия). Сопутствующая терапия пациентов была максимально стандартизирована с целью избежать дополнительных влияний и включала в себя следующие группы препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающе-

Характеристика пациентов с СД в зависимости от квартиля цистатина С

Table 1

Characteristics of patients with diabetes mellitus depending on the quartile of cystatin C

Показатель	Основная группа, n=449				P
	Q1, n=92	Q2, n=86	Q3, n=80	Q4, n=191	
Уровень отсечения, мг/л	<0,78	0,78–0,92	0,93–1,38	>1,38	
Возраст, лет	51,50 [40,00;60,50]	63,00* [54,00;67,00]	64,00* [56,50;70,50]	65,00* [55,00;70,00]	0,0001
Длительность СД, лет	10,50 [6,00;17,00]	10,00 [6,00;15,00]	13,00 [8,50;18,00]	15,00*^ [10,00;22,00]	0,0001
САД, мм рт. ст.	129,48±16,85	135,41±17,17*	138,83±18,81*	139,57±18,98*	0,0001
ДАД, мм рт. ст.	80,76±7,45	(82,88±8,53)	84,84±12,19*	84,41±9,48*	0,0095
HbA1c, %	8,60 [7,45;9,75]	8,35 [7,50;9,40]	8,10 [7,15;9,40]	8,60 [7,70;9,40]	>0,05
ОХ, ммоль/л	5,05 [4,29;5,60]	5,00 [4,50;6,00]	5,24 [4,59;5,90]	5,30* [4,60;6,30]	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,10 [0,83;1,68]	1,61* [1,04;2,32]	1,73* [1,27;2,32]	1,86* [1,31;2,43]	0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,92 [2,42;3,46]	2,95 [2,44;3,70]	2,93 [2,57;3,61]	3,34*^# [2,76;3,84]	0,0003
Креатинин, мкмоль/л	67,50 [59,00;75,00]	70,50* [65,00;81,00]	80,00*^ [67,50;96,50]	126,00*^# [81,00;251,00]	0,0001
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	103,5 [87,5;111,35]	86,0* [77,0;95,8]	77,0*^ [57,0;94,55]	43,00*^# [19,0;70,0]	0,0001
А/К, мг/г	1,71 [0,74;2,70]	2,57* [1,6;2,8]	5,2*^ [2,38;13,15]	15,4*^# [6,5;28,6]	0,0001
вчСРБ, мг/л	3,2 [2,5;4,1]	3,45 [2,15;6,1]	3,63 [2,35;6,7]	6,4*^# [4,1;9,6]	0,0001

Здесь и далее: * – достоверность показателей по отношению к группе Q1, $p < 0,05$; ^ – достоверность показателей по отношению к группе Q2, $p < 0,05$; # – достоверность показателей по отношению к группе Q3, $p < 0,05$.

го фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, диуретики, препараты ацетилсалициловой кислоты, статины.

Всем пациентам проводили клиническое и лабораторное обследование, включающее в себя определение липидного спектра крови (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности ЛПНП, холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП)), уровней высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), гликированного гемоглобина (HbA1c), гомоцистеина в сыворотке крови. Определение цистатина С в сыворотке крови проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect c8000» (ABVOTT, США) с использованием стандартного набора, нормальные значения: 0,40–0,99 мг/л.

Оценивалась функция почек на основании содержания в сыворотке крови креатинина, подсчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ, определения уровня альбуминурии (соотношение «альбумин/креатинин» (А/К).

Для оценки состояния сосудистого компонента всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей и брахио-

цефальных артерий на аппарате VIVID 9 (General Electric Medical Systems). Измерение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) в общей сонной артерии (СА) проводили на 1–1,5 см проксимальнее бифуркации по задней стенке артерии в зоне максимального визуального утолщения, перпендикулярной продольной оси сосуда. Критериями наличия в артериях атеросклеротической бляшки являлось локальное утолщение участка артерии более чем на 50 % в сравнении с окружающими участками или утолщение участка артерии более чем 1,5 мм с протрузией его в сторону просвета сосуда.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы «smSTATA 14.2 for Mac» (2018). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 %-го доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей), коэффициента

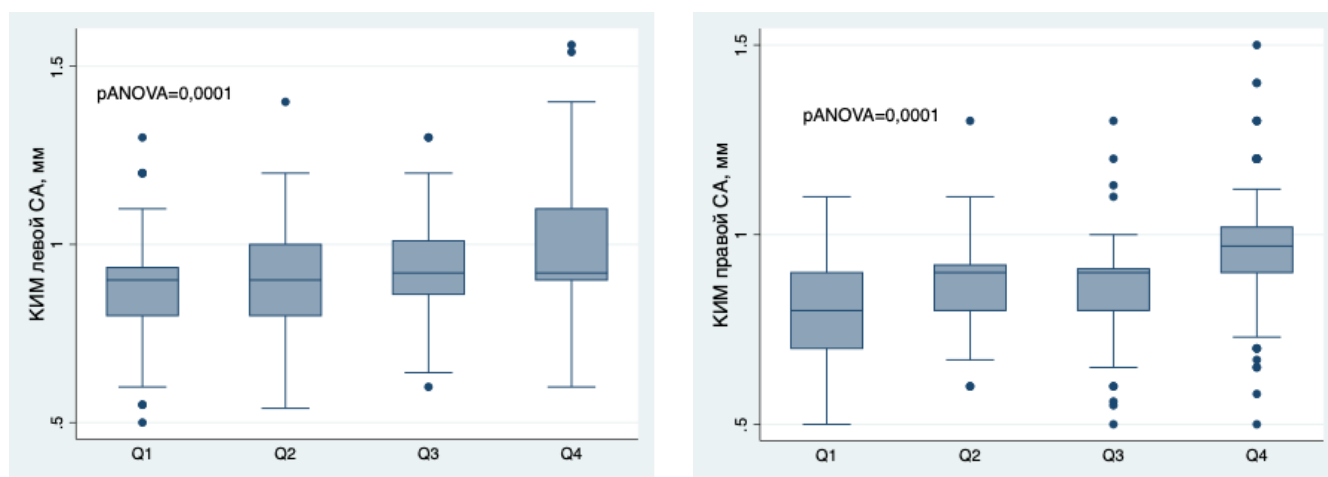


Рис. 1. Толщина КИМ сонных артерий в зависимости от уровня цистатина С у пациентов с СД

Fig. 1. Intima-media thickness in patients with DM depending on the level of cystatin C

Таблица 2

Толщина КИМ у пациентов с СД в зависимости от уровня цистатина С

Table 2

Intima-media thickness in patients with DM depending on the level of cystatin C

Показатель	Основная группа, n=449				P
	Q1 <0,78, n=92	Q2 0,78–0,92, n=86	Q3 0,93–1,38, n=80	Q4 >1,38, n=191	
КИМ справа, мм	0,80 [0,70;0,90]	0,90* [0,80;0,92]	0,90* [0,80;0,91]	0,97*^# [0,90;1,02]	0,0001
КИМ слева, мм	0,90 [0,80;0,94]	0,90* [0,80;1,00]	0,92*^ [0,86;1,01]	0,92*^ [0,90;1,10]	0,0001

ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). При отсутствии подчинения закону нормального распределения оцениваемых переменных использовали непараметрический критерий U-теста Манна – Уитни. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Результаты исследования и их обсуждение

Для оценки роли цистатина С в прогрессировании коронарного атеросклероза были использованы квантили цистатина С: Q1 <0,78 мг/л, Q2 0,78–0,92 мг/л, Q3 0,93–1,38 мг/л, Q4 >1,38 мг/л. Характеристика пациентов с СД в зависимости от квантиля цистатина С показана в табл. 1.

Пациенты с уровнем цистатина С 0,78 мг/л и выше характеризовались старшим возрастом, более длительным течением СД, более высоким уровнем среднего артериального давления (САД), повышенными уровнями триглицеридов, креатинина и отношения А/К в моче, а также достоверно низкой СКФ в сравнении с пациентами, у которых уровень цистатина С составлял менее 0,78 мг/л (табл. 1).

Толщина КИМ возрастала с увеличением уровня цистатина С как в правой сонной артерии (СА) (от 0,80 [0,70;0,90] до 0,97 [0,90;1,02] мм), так и в левой СА (от 0,90 [0,80;0,94] до 0,92 [0,90;1,10] мм) (рис. 1; табл. 2).

При анализе ассоциации КИМ правой и левой СА и уровней цистатина С в зависимости от типа СД были получены схожие результаты. Так, и при СД 1 типа, и при СД 2 типа толщина КИМ увеличивалась с увеличением квантиля цистатина С ($p < 0,001$).

Графически данная тенденция продемонстрирована на рис. 2.

Корреляционный анализ показал связь цистатина С с возрастом ($r=0,38$, $p < 0,05$), уровнем гомоцистеина ($r=0,50$, $p < 0,05$), ТГ ($r=0,38$, $p < 0,05$), КИМ ($r=0,50$, $p < 0,05$) и слабую связь с ХС ЛПНП ($r=0,22$, $p < 0,05$), САД ($r=0,23$, $p < 0,05$), ДАД ($r=0,16$, $p < 0,05$).

В результате логистического регрессионного анализа продемонстрировано, что повышение уровня цистатина С >0,93 мг/л увеличивает в 2,5 раза шанс утолщения КИМ (ОШ 2,505, $p=0,042$) и в 5 раз при увеличении цистатина С >1,38 мг/л (ОШ 4,718, $p=0,001$). При этом ассоциация с гомоцистеином была недостоверна ($p=0,058$) (табл. 3).

Прогнозируемая толщина КИМ также возрастала с увеличением концентрации цистатина С (рис. 3).

Данные логистической регрессии позволили нам провести ROC-анализ для определения способности цистатина С прогнозировать развитие субклинического атеросклероза у пациентов с СД. В результате ROC-анализ подтвердил диагностическую значимость цистатина С для КИМ (ROC AUC – 0,739). При уровне цистатина С 0,82 мг/л чувствительность и специфичность для утолщения КИМ составили 72 % и 52 % соответственно (рис. 4). Для оценки прогностической ценности результатов диагностического теста мы использовали отношение правдоподобия

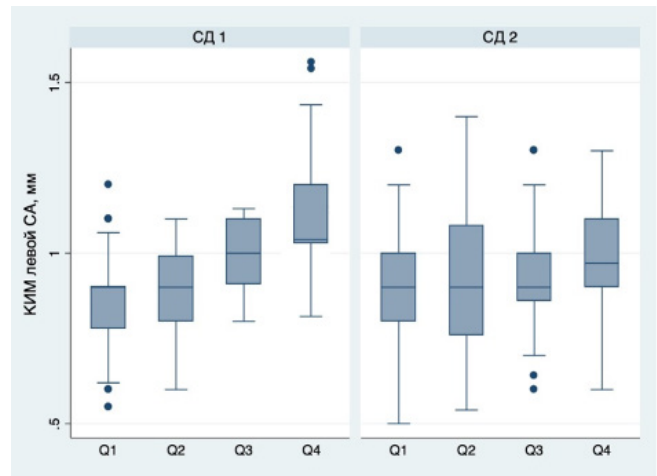
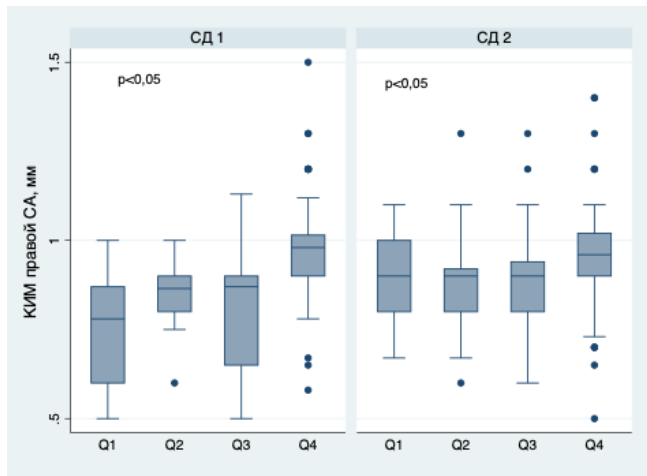


Рис. 2. Толщина КИМ правой (а) и левой (б) СА в зависимости от уровня цистатина С у пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа
Fig.2. Intima-media thickness of left (a) and right (б) CA in patients with type 2 diabetes and type 1 diabetes

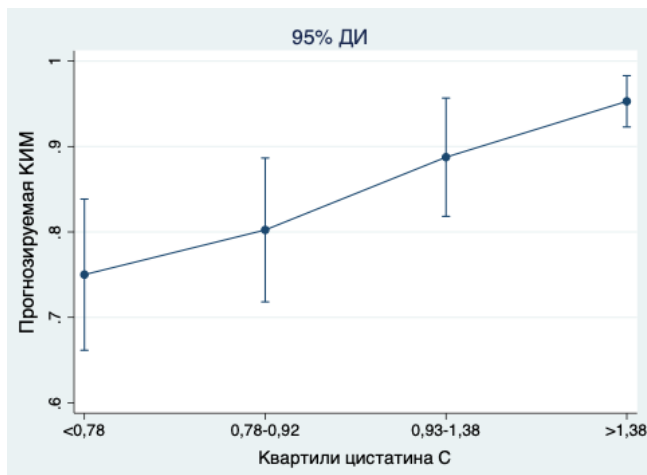


Рис. 3. Прогноз утолщения КИМ с увеличением уровня цистатина С

Fig. 3. Prediction of intima-media thickening depending on the level of cystatin C

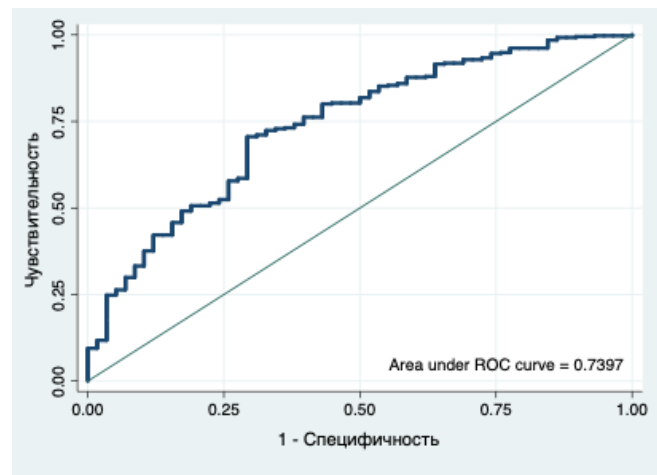


Рис. 4. ROC-анализ определения диагностической значимости цистатина С в прогнозировании каротидного атеросклероза

Fig. 4. ROC-analysis of the diagnostic significance of cystatin C in the prediction of carotid atherosclerosis

(ОП) для вычисления вероятности наличия (или отсутствия) заболевания на основании положительного (ОП⁺) или отрицательного результата (ОП⁻) теста. При расчете показателей были получены следующие результаты: ОП⁺ = 1,5, ОП⁻ = 0,52, что подтверждает большую вероятность получения положительного результата теста у больного человека по сравнению со здоровым.

Данные многочисленных исследований позволяют позиционировать цистатин С как более точный и ранний, чем креатинин, маркер нарушения функций почек [6]. В когортном исследовании Cardiovascular Health Study [7] у 4637 пожилых пациентов установлено, что повышение концентрации цистатина С прямо связано с риском смерти от всех причин, тогда как не было обнаружено различий по частоте сердечно-сосудистых осложнений и смерти в зависимости от уровня креатинина. Кроме того, показано, что повышенный уровень цистатина С является независимым предиктором не только сердечно-сосудистых осложнений и смерти от любых причин, но и новых случаев сердечной недостаточности и заболевания периферических артерий.

Общеизвестно, что наиболее распространенным вариантом структурных изменений артерий при ХБП является атеросклеротическое поражение сонных артерий. При этом результат исследования толщины комплекса интима-медиа сонных артерий в настоящее время является признанным маркером атеросклероза, частота и тяжесть которого при ХБП зависят от скорости клубочковой фильтрации [8]. На стадии снижения азотовыделительной функции почек практически у каждого 4-го пациента с дисфункцией почек регистрируются сосудистые осложнения [9, 10]. Предполагается, что более высокие уровни цистатина С служат предиктором атеросклероза сонных артерий [11]. Z. Xu et al. [12] показали, что у пациентов с церебральным инсультом и атеросклерозом сонных артерий достоверно повышен уровень цистатина С в плазме крови. Схожие данные были продемонстрированы и в нашей работе. У пациентов с СД толщина КИМ возрастала с увеличением уровня цистатина С, как в правой сонной артерии (СА) (от 0,80 [0,70;0,90] до 0,97 [0,90;1,02] мм), так и в левой СА (от 0,90 [0,80;0,94] до 0,92 [0,90;1,10] мм).

Известно, что и СД, и ХБП являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний как у мужчин, так и у женщин, а пациенты с СД 2 и СД 1 типа относятся к категории высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска. Несмотря на отличия в патогенезе обоих типов СД, у пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа наблюдается сходный профиль атеросклеротических бляшек с увеличением размера некротического ядра и уменьшением размера фиброзной капсулы. Длительное воздействие гипергликемии в настоящее время признано основным фактором патогенеза атеросклероза при СД. Гипергликемия провоцирует большое количество изменений на клеточном уровне, потенциально ускоряющих атеросклеротический процесс. Исследования *in vivo* и *in vitro* выявили три основных механизма проатерогенного процесса [13]: 1) неферментативное гликозилирование белков и липидов; 2) оксидативный стресс; 3) активация протеинкиназы С с последующим изменением экспрессии фактора роста. Данные процессы еще больше усугубляются в условиях сниженной работы почек. В нашем исследовании, как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа толщина КИМ возрастала с увеличением квартиля цистатина С ($p < 0,05$), что еще раз подтверждает схожесть механизмов формирования атеросклеротических бляшек у пациентов с СД и ХБП независимо от типа СД.

СД связывают с более чем 50 % смертельных исходов вследствие сердечно-сосудистых катастроф [14–16]. Пациенты с атеросклеротическим поражением сосудов находятся в постоянном риске ишемических событий. Понимание главных детерминантов возможного сердечно-сосудистого события чрезвычайно важно для определения пациентов в группу высокого риска. В данной работе методом логистической регрессии цистатин С был определен фактором, ассоциированным с развитием атеросклероза у пациентов с СД и ХБП, а также показана диагностическая значимость цистатина С для КИМ (ROC AUC – 0,739). При уровне цистатина С 0,82 мг/л чувствительность и специфичность для утолщения КИМ составили 72 и 52 % соответственно.

Заключение

Таким образом, цистатин С может выступать не только как высокочувствительный и точный индикатор скорости клубочковой фильтрации, способный выявлять ранние стадии ренальной дисфункции, но и являться дополнительным эффективным прогностическим маркером, связанным с прогрессированием атеросклеротического процесса у пациентов с СД и ХБП.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Garcia-Donaire JA, Ruilope LM. Cardiovascular and Renal Links along the Cardiorenal Continuum // *Int J Nephrol*. 2011;(2011):975782. Doi: 10.4061/2011/975782.

2. Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk // *Clin Chem*. 2009;55(11):1932–1943. Doi: 10.1373/clinchem.2009.128397.

3. Choudhary A, Basu S, Dey SK, Rout JK, Das RK, Dey RK. Association and prognostic value of serum Cystatin C, IL-18 and Uric acid in urological patients with acute kidney injury // *Clin Chim Acta*. 2018;(482):144–148. Doi: 10.1016/j.cca.2018.04.005.

4. Gu FF, Lü SZ, Chen YD, Zhou YJ, Song XT, Jin ZN, Liu H. Relationship between plasma cathepsin S and cystatin C levels and coronary plaque morphology of mild to moderate lesions: an *in vivo* study using intravascular ultrasound // *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(23):2820–2826.

5. Lassus J, Harjola VP. Cystatin C: a step forward in assessing kidney function and cardiovascular risk // *Heart Fail Rev*. 2012;17(2):251–261. Doi: 10.1007/s10741-011-9242-6.

6. Major RW, Cheng MRI, Grant RA, Shantikumar S, Xu G, Oozerally I, Brunskill NJ, Gray LJ. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2018;13(3):e0192895. Doi: 10.1371/journal.pone.0192895.

7. Sukhova GK., Wang B., Libby P. Cystatin C deficiency increases elastic lamina degradation and aortic dilatation in apolipoprotein E-null mice // *Circulat Res*. 2005;(96):368–375. Doi: 10.1161/01.RES.0000155964.34150.F7

8. Krstic D, Tomic N, Radosavljevic B, Avramovic N, Dragutinovic V, Skodric SR, Colovic M. Biochemical markers of renal function // *Curr Med Chem*. 2016;23(19):2018–2040. Doi: 10.2174/0929867323666160115130241.

9. Миронова С. А., Юдина Ю. С., Ионов М. В. и др. Взаимосвязь новых маркеров поражения почек и состояния сосудов у больных артериальной гипертензией // *Рос. кардиол. журн*. 2019;(1):44–51. [Mironova SA, Yudina YUS, Ionov MV, Avdonina NG, Emel'yanov IV, Vasil'eva EYU, Kitaeva NE, Zvartau EA, Konradi AO. Vzaimosvyaz 'novyh markerov porazheniya pochek i sostoyaniya sosudov u bol'nyh arterial'noj gipertenziej // *Ros. kardiolog. zhurn*. 2019;(1):44–51. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2019-1-44-51.

10. Курпатовский В. И., Орлова Е. В., Харламова Л. А. и др. Значимость динамического определения концентрации Цистатина С в крови как маркера риска перехода остро поврежденной почки в хроническую почечную недостаточность и эффективности нефропротективной терапии // *Эксперимент. и клин. урология*. – 2021. – Т. 14, № 4. – С. 20–29. [Kirpatovskij VI, Orlova EV, Harlamova LA, Golovanov SA, Drozhzheva VV, Frolova EV. Znachimost' dinamicheskogo opredeleniya koncentracii Cistatina S v krvi kak markera riska perekhoda ostrogo povrezhdeniya pochek v khronicheskuyu pochечную nedostatochnost' i effektivnosti nefroprotektivnoy terapii. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya* 2021;14(4):20–29. (In Russ.)]. Doi: 10.29188/2222-8543-2021-14-4-20-29.

11. Kobayashi T, Yokokawa H, Fujibayashi K, Haniu T, Hisaoka T, Fukuda H, Naito T. Association between high cystatin C levels and carotid atherosclerosis // *World Journal of Cardiology*. 2017;9(2):174–181. Doi: 10.4330/wjc.v9.i2.174.

12. Xu Z, Leng C, Yang B, Wang H, Sun J, Liu Z, Yang L, Ge W, Zhu J. Serum cystatin C is associated with large cerebral artery stenosis in acute ischemic stroke // *Oncotarget*. 2017;22:8(40):67181–67188. Doi: 10.18632/oncotarget.18061.

13. Bayrasheva VK, Babenko AYU, Dmitriev YuV, Baimramov AA, Chefu SG, Shatalov IS, Pchelin IYu, Ivanova AN, Grineva EN. A novel model of type 2 diabetes and diabetic nephropathy in rats // *Translational Medicine*. 2016;3(4):44–55. (In Russ.). Doi: 10.18705/2311-4495-2016-3-4-44-55.

14. Zittermann A, Pilz S. *Vitamin D and Cardiovascular Disease: An Update // Anticancer Res. 2019;39(9):4627–4635. Doi: 10.21873/anticancer.13643.*

15. Latic N, Erben RG. *Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure // Int J Mol Sci. 2020;21(18):6483. Doi: 10.3390/ijms21186483.*

16. Damaskos C, Garmpis N, Kollia P, Mitsiopoulos G, Barlampa D, Drosos A, Patsouras A, Gravvanis N, Antoniou V, Litos A, Diamantis E. *Assessing Cardiovascular Risk in Patients with Diabetes: An Update // Curr Cardiol Rev. 2020;16(4):266–274. Doi: 10.2174/1573403X15666191111123622.*

Информация об авторах

Василькова Ольга Николаевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь, e-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com.

Пчелин Иван Юрьевич – канд. мед. наук, доцент, выполняющий лечебную работу, кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ewan2008@bk.ru.

Мохорт Татьяна Вячеславовна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии, Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь, e-mail: tatsianamokhort@gmail.com.

Authors information

Vasilkova Volha N. – PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Diseases № 1 with courses of endocrinology and hematology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus, e-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com.

Pchelin Ivan Yu. – PhD, Associate Professor, performing clinical work, Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ewan2008@bk.ru.

Mokhort Tatsiana V. – PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus, e-mail: tatsianamokhort@gmail.com.