



Новый маркер воспаления YKL-40 у больных сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Е. И. Чуракова, А. Т. Шубина, М. Г. Болотина, В. П. Масенко, Ю. А. Карпов

Институт клинической кардиологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса, г. Москва

Цель исследования: изучить уровень YKL-40 у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) с сахарным диабетом (СД) 2 типа и без него.

Материалы и методы. В исследование включили 83 пациентов в возрасте 40–80 лет с артериальной гипертензией (АГ) и/или стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС): 60 с СД 2 типа и 23 без СД и нарушения толерантности к глюкозе. У всех участников эксперимента определяли концентрации гликированного гемоглобина (HbA1c), YKL-40, креатинина, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Результаты. Группы больных были сопоставимы по возрасту и СКФ. Уровень HbA1c был статистически значимо выше в группе пациентов с СД 2 типа, в группе контроля у 13 (56,5%) пациентов содержание HbA1c превышало 5,7% (пороговое значение предиабета). По уровню YKL-40 группы статистически значимо не отличались. В группе больных СД 2 типа концентрация YKL-40 ассоциировалась с возрастом ($r = 0,49$; $p < 0,001$), продолжительностью СД 2 типа ($r = 0,36$; $p = 0,006$) и снижением СКФ ($r = -0,42$; $p < 0,001$).

Заключение. Не обнаружено различий по уровню YKL-40 между больными ССЗ с СД 2 типа и без него. У больных СД 2 типа и ССЗ уровень YKL-40 ассоциируется с продолжительностью СД, возрастом, показателем СКФ и может отражать развитие диабетической нефропатии. Нарушения функции почек (микроальбуминурия, снижение СКФ) являются общепризнанными предикторами сердечно-сосудистых осложнений, следовательно, прогностическая значимость уровня YKL-40 может быть обусловлена его связью с функциональным состоянием почек.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, YKL-40, сахарный диабет 2 типа, нефропатия.



YKL-40, a New Inflammation Marker, YKL-40 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disorders

E. I. Churakova, A. T. Shubina, M. G. Bolotina, V. P. Masenko, Yu. A. Karpov

Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow

Study Objective: To evaluate YKL-40 levels in patients with cardiovascular disorders (CVD) with or without type 2 diabetes mellitus (DM).

Materials and Methods: The study involved 83 patients, aged 40 to 80, with hypertension and/or stable ischemic heart disease (IHD). Sixty of the patients also had type 2 DM and 23 patients did not have DM or impaired glucose tolerance. The following parameters were measured in all study participants: glycated hemoglobin (HbA1c), YKL-40, creatinine, and glomerular filtration rate (GFR).

Study Results: The study groups were similar in terms of age and GFR. HbA1c concentration was greater to a statistically significant degree in patients with type 2 DM. Thirteen patients (56.5%) in the control group had HbA1c > 5.7% (threshold value for prediabetes). No statistically significant difference in YKL-40 levels was observed between the groups. In patients with type 2 DM, YKL-40 levels correlated with age ($r = 0.49$; $p < 0.001$), duration of type 2 DM ($r = 0.36$; $p = 0.006$), and reduced GFR ($r = -0.42$; $p < 0.001$).

Conclusion: YKL-40 levels did not differ in patients with CVD with and without type 2 DM. In patients with type 2 DM and CVD, YKL-40 levels correlate with diabetes duration, age, and GFR, and may be a sign of diabetic nephropathy. Renal impairment (microalbuminuria and reduced GFR) are recognized predictors of cardiovascular complications. Thus, the prognostic value of YKL-40 levels may be due to its association with renal function.

Keywords: ischemic heart disease, YKL-40, type 2 diabetes mellitus, nephropathy.

С высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом, ассоциирован СД 2 типа [1]. Наряду с нарушениями липидного обмена, важную роль в развитии атеросклероза и его осложнений играют процессы воспаления [2, 3]. В последние годы активно изучают значение нового маркера воспаления YKL-40, также известного как хрящевой гликопротеин 39 [4, 5]. Выявлено повышение уровня YKL-40 у больных атеросклерозом коронарных, сонных артерий, СД 1 и 2 типов [6–11]. Концентрация YKL-40 в сыворотке крови ассоциирована с сердечно-

сосудистой смертностью и смертностью от всех причин среди больных ИБС, СД 2 типа и в общей популяции [4, 12, 13].

Цель исследования: изучить уровень YKL-40 у больных ССЗ с СД 2 типа и без него.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены пациенты в возрасте 40–80 лет с АГ и/или стабильной ИБС, находившиеся на стационарном лечении в Институте клинической кардиологии Российского кардиологического научно-производственного

Болотина Марина Григорьевна — к. м. н., врач-эндокринолог Института клинической кардиологии ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а. E-mail: lepoktma@mail.ru

Карпов Юрий Александрович — д. м. н., профессор, руководитель отдела ангиологии Института клинической кардиологии РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а. E-mail: yuri_karpov@inbox.ru

Масенко Валерий Павлович — д. м. н., профессор, руководитель отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований Института клинической кардиологии ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а. E-mail: lepoktma@mail.ru

Чуракова Елена Игоревна — аспирант отдела ангиологии Института клинической кардиологии ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а. E-mail: lepoktma@mail.ru

Шубина Анна Тимофеевна — к. м. н., научный сотрудник отдела ангиологии Института клинической кардиологии ФГБУ РКНПК Минздрава России. 121552, г. Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а. E-mail: s_anna@list.ru

комплекса МЗ РФ. Диагноз АГ устанавливали при АД не менее 140/90 мм рт. ст. либо при приеме пациентом гипотензивных препаратов по поводу ранее диагностированной АГ [14]. Диагноз ИБС был установлен на основании рекомендаций по диагностике и лечению хронической ИБС [15]. В группу СД 2 типа ($n = 60$) включали пациентов, которым этот диагноз был поставлен согласно критериям ВОЗ (1999), либо получающих сахароснижающую терапию по поводу ранее диагностированного СД 2 типа [16]. Группу контроля ($n = 23$) составили больные ССЗ без нарушения толерантности к глюкозе и СД по результатам перорального глюкозотолерантного теста.

В исследование не включали пациентов с:

- сердечно-сосудистыми осложнениями в течение предшествующих 3 месяцев (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда (ИМ), нарушением мозгового кровообращения);
- застойной недостаточностью кровообращения или снижением фракции выброса ЛЖ до 40% и менее;
- постоянной формой мерцательной аритмии;
- нарушением функции печени (повышением активности АСТ или АЛТ в 2 раза и более по сравнению с нормой);
- хронической болезнью почек более 2-й стадии;
- острыми воспалительными заболеваниями в течение предшествующих 2 месяцев;
- системными заболеваниями соединительной ткани;
- уровнем высокочувствительного СРБ (вЧСРБ) $> 10,0$ мг/л;
- онкологическими заболеваниями в анамнезе.

Всем пациентам проводили физикальное обследование, включая измерение АД по методу Короткова и определение антропометрических данных (роста, массы тела, ИМТ). Отбирали образцы венозной крови (натощак) для биохимического исследования, определения уровней YKL-40, гликированного гемоглобина (HbA1c); утренней порции мочи — для оценки микроальбуминурии. Пациентам группы контроля (без СД в анамнезе и с уровнем глюкозы в плазме венозной крови натощак менее 7,0 ммоль/л) проводили пероральный тест толерантности к глюкозе (с приемом внутрь нагрузочной дозы 75 г безводной глюкозы, растворенной в 250 мл воды) для исключения нарушенной толерантности к глюкозе.

Лабораторные исследования

Биохимический анализ крови с определением показателей липидного спектра сыворотки крови (концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП, триглицеридов), уровней глюкозы, креатинина, вЧСРБ выполняли с помощью тест-наборов фирмы Abbott (США) на анализаторе ARCHITECT C-8000 Abbott Diagnostics (США). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) [17]. Уровень HbA1c в цельной крови (ЭДТА) определяли методом иммунотурбодиметрии на анализаторе ARCHITECT c8000 Abbott Diagnostics (США). Для оценки микроальбуминурии измеряли соотношение концентраций альбумина и креатинина в разовой утренней порции мочи. Содержание альбумина в разовой утренней порции мочи оценивали с помощью тест-наборов фирмы Roche (Франция) на анализаторе Hitachi 912 Roche (Франция). Уровень креатинина в моче определяли с помощью тест-наборов фирмы Instrumentation Laboratory (США) на анализаторе iLAB 650 (США).

Образцы крови для оценки содержания YKL-40 центрифугировали при температуре $+4$ °С со скоростью 3000 оборотов в минуту, полученную сыворотку крови замораживали

и хранили при температуре -70 °С до момента определения. Концентрацию YKL-40 измеряли методом ИФА с помощью наборов MicroVue™ YKL-40 EIA Summary (QUIDEL, США).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 10.0. Количественные показатели представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25-й; 75-й процентиля). Межгрупповые различия анализировали по количественным признакам с помощью U-критерия Манна — Уитни. Для оценки межгрупповых различий по качественным признакам применяли точный критерий Фишера. Корреляционный анализ показателей проводили с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов обеих групп представлена в *таблице 1*. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, перенесенным ранее сердечно-сосудистым осложнениям (ИМ, нарушению мозгового кровообращения), вмешательствам по реваскуляризации миокарда в анамнезе. Медиана продолжительности заболевания СД 2 типа у пациентов основной группы составила 5 (2; 10) лет.

По сравнению с участниками группы контроля у больных СД 2 типа зарегистрированы статистически значимо более высокие значения ИМТ, уровня HbA1c, гликемии натощак и концентрации триглицеридов в крови, а также более высокие систолическое, диастолическое, пульсовое АД, ЧСС и микроальбуминурия (см. *табл. 1*).

У 37 (62%) пациентов с СД 2 типа уровень HbA1c превышал индивидуальное целевое значение [18]. В группе контроля нарушение гликемии натощак ($\geq 5,6$ ммоль/л и $\leq 6,1$ ммоль/л) отмечено у 5 (21,7%) больных, у 13 (56,5%) уровень HbA1c был более 5,7% — пороговое значение для диагностики предиабета, согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации [19].

Группы пациентов не отличались по СКФ: ее значение соответствовало норме (> 90 мл/мин/1,73м²) у 45% больных в группе СД 2 типа и у 61% в группе контроля; начальное снижение СКФ (60–89 мл/мин/1,73м²) отмечено у 55% участников основной группы и у 39% в группе контроля ($p = 0,23$).

У пациентов с СД 2 типа отмечена отрицательная корреляционная связь СКФ с возрастом ($r = -0,56$, $p < 0,001$) и продолжительностью СД ($r = -0,42$, $p = 0,001$). В группе контроля снижение СКФ коррелировало с возрастом ($r = -0,74$, $p < 0,001$).

На момент обследования пациенты обеих групп получали медикаментозную терапию, назначенную им до включения в исследование. Группы были сопоставимы по медикаментозной терапии АГ и ИБС: статинами (43 (71,7%) и 21 (91,3%) соответственно), ацетилсалициловой кислотой/клопидогрелом (50/6 (83,3/10,0%) и 19/1 (82,6/4,4%) соответственно), ингибиторами АПФ/антагонистами рецепторов к ангиотензину II (44/11 (73,3/18,3%) и 15/4 (65,2/17,4%) соответственно), β -адреноблокаторами (50 (83,3%) и 15 (65,2%) соответственно), блокаторами медленных кальциевых каналов (25 (41,7%) и 9 (39,1%) соответственно), нитратами (13 (21,7%) и 6 (26,1%) соответственно), диуретиками (14 (23,3%) и 3 (13,0%) соответственно), антикоагулянтами для приема внутрь (4 (6,7%) и 4 (17,4%) соответственно).

На момент включения в исследование большинство пациентов группы СД 2 типа (46; 76,7%) принимали метформин, из них 8 (17,4%) человек — в качестве монотерапии,

Общеклиническая характеристика обследованных пациентов

Показатели	Основная группа (n = 60)	Группа контроля (n = 23)	P
Возраст, годы (Q25; Q75)	63 (58; 72)	62 (55; 67)	0,520
Пол, мужчины/женщины, n (%)	23/37 (38,3/61,7)	14/9 (60,9/39,1)	0,085
Артериальная гипертензия, n (%)	57 (95,0)	22 (95,7)	1,000
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	43 (71,7)	21 (91,3)	0,079
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	23 (38,3)	11 (47,8)	0,460
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	6 (10,0)	4 (17,4)	0,453
Чрескожные коронарные вмешательства/аорто-коронарное шунтирование, n (%)	14 (23,3)	10 (43,5)	0,193
Индекс массы тела, кг/м ² (Q25; Q75)	32 (28; 36)	29,07 (26; 32)	0,008
Частота сердечных сокращений в минуту (Q25; Q75)	63 (58; 70)	57 (51; 63)	0,001
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. (Q25; Q75)	136 (128; 148)	127 (116; 133)	0,004
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. (Q25; Q75)	83 (75; 89)	77 (73; 81)	0,010
Пульсовое артериальное давление, мм рт. ст. (Q25; Q75)	56 (48; 63)	49 (40; 54)	0,035
Концентрация общего холестерина, ммоль/л (Q25; Q75)	4,75 (3,95; 6,18)	4,51 (3,62; 5,22)	0,119
Концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности, ммоль/л (Q25; Q75)	2,72 (2,06; 3,56)	2,77 (2,06; 3,44)	0,751
Концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности, ммоль/л (Q25; Q75)	1,07 (0,92; 1,24)	1,19 (1,01; 1,37)	0,202
Концентрация триглицеридов, ммоль/л (Q25; Q75)	1,88 (1,33; 2,77)	1,14 (1,00; 1,51)	< 0,001
Концентрация глюкозы, ммоль/л (Q25; Q75)	8,88 (7,01; 10,6)	5,32 (5,04; 5,73)	< 0,001
Концентрация гликированного гемоглобина, % (Q25; Q75)	7,57 (7,00; 9,12)	5,75 (5,47; 5,86)	< 0,001
Альбумин/креатинин, мг/моль (Q25; Q75)	0,27 (0,00; 1,69)	0,03 (0,00; 0,28)	0,030
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ² (Q25; Q75)	87 (74; 96,5)	93 (81; 100)	0,076

остальные — в сочетании с другими сахароснижающими препаратами (производными сульфонилмочевины — 26 (56,5%) пациентов, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 — 12 (26,1%) больных). Семь пациентов получали комбинацию трех сахароснижающих препаратов для приема внутрь, 15 — инсулин, в том числе 13 больных — в сочетании с сахароснижающими препаратами для приема внутрь. Одной пациентке проводили только диетотерапию.

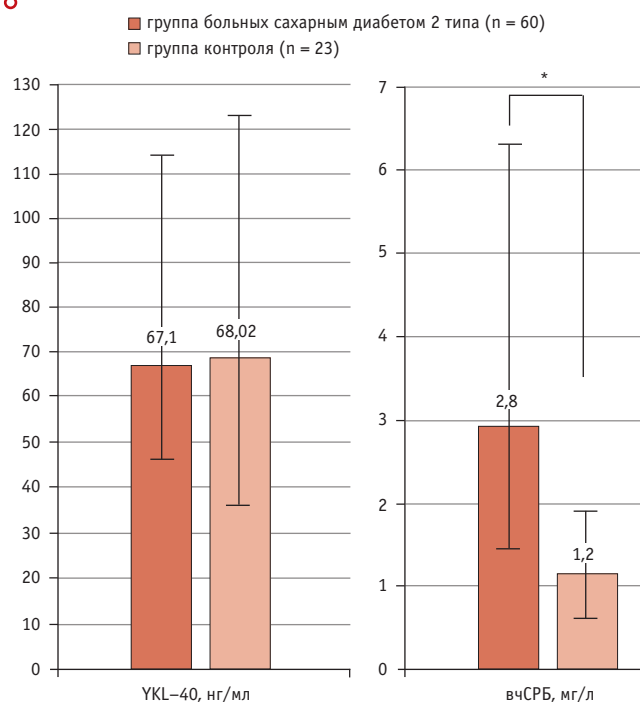
Маркеры воспаления: YKL-40 и высокочувствительный С-реактивный белок

Различий между группами по уровню YKL-40 не выявлено (рис.). Концентрация вчСРБ в группе СД 2 типа была статистически значимо выше, чем в группе контроля. Корреляционной связи между содержанием вчСРБ и YKL-40 не было.

В группе СД 2 типа отмечена связь концентрации вчСРБ с уровнем гликемии натощак ($r = 0,38$, $p = 0,004$), содержанием HbA1c ($r = 0,51$, $p < 0,001$) и микроальбуминурией ($r = 0,30$, $p = 0,036$). Уровень YKL-40 ассоциировался с возрастом ($r = 0,49$; $p < 0,001$), продолжительностью СД ($r = 0,36$, $p = 0,006$), величиной пульсового АД ($r = 0,43$, $p < 0,001$). Зафиксирована отрицательная корреляционная связь уровня YKL-40 в сыворотке крови с СКФ ($r = -0,42$, $p < 0,001$). В группе контроля статистически значимых корреляционных связей уровня YKL-40 с клинико-лабораторными показателями не выявлено.

У пациентов с СД 2 типа, принимавших метформин, уровень YKL-40 был ниже, чем у больных, не получавших терапию метформином (табл. 2). Напротив, у пациентов, находившихся

Рис. Концентрация YKL-40 и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в группах исследования.
* $P < 0,001$



на инсулинотерапии, уровень YKL-40 оказался выше, чем у больных, не получавших инсулин. Величина микроальбуминурии и концентрация вЧСРБ также были выше в группе пациентов, получавших инсулин (см. табл. 2).

У пациентов, принимавших метформин, СКФ была статистически значимо выше (см. табл. 2). Поскольку YKL-40 выводится почками, то мы предположили возможную связь различий уровня YKL-40 между подгруппами больных, получавших различную сахароснижающую терапию, с СКФ. Для проверки этой гипотезы построена общая линейная модель, по данным которой СКФ более выражено влияет на уровень YKL-40, чем прием метформина и инсулина, однако в случае с метформином это влияние не достигло формальной статистической значимости (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам нашего исследования, между группами больных ССЗ с СД 2 типа и без нарушений углеводного обмена различий по уровню YKL-40 не выявлено. В клинических исследованиях, выполненных ранее, отмечены более высокие уровни YKL-40 у больных СД в сравнении с лицами без нарушений углеводного обмена [9, 11, 20–22]. Однако сравнительные исследования концентрации YKL-40 у больных ССЗ в сочетании с СД 2 типа и без нарушений углеводного обмена не проводили. Возможно, отсутствие межгрупповых различий уровня YKL-40 в нашем исследовании связано с особенностями отбора участников эксперимента. Согласно критериям, в исследование включали пациентов с ССЗ, большинство которых имели клинические проявления атеросклероза: перенесенные сердечно-сосудистые осложнения

(ИМ, нарушение мозгового кровообращения) или вмешательство по реваскуляризации миокарда (см. табл. 1).

Ранее М. Kukulj и соавт. выявили связь содержания YKL-40 с распространенностью коронарного атеросклероза (числом стенозированных коронарных артерий), а J. M. Vrijs и соавт. отметили более высокие уровни YKL-40 у больных СД 2 типа с макрососудистыми осложнениями в сравнении с пациентами без признаков макроангиопатии [7, 23]. Если уровень YKL-40 ассоциирован с распространенностью атеросклеротического процесса, то ССЗ, связанные с атеросклерозом, могли нивелировать межгрупповые различия концентрации YKL-40 в нашем исследовании.

Вместе с тем в исследовании были ограничения: меньшее число больных в группе контроля (60 против 23 человек), нарушения углеводного обмена у некоторых пациентов в группе контроля по уровню гликемии натощак и концентрации HbA1c. Несмотря на отсутствие нарушения толерантности к глюкозе по результатам перорального нагрузочного теста, у 22% больных группы контроля зафиксировано нарушение гликемии натощак, а в 57% случаев уровень HbA1c превышал значение 5,7%, соответствующее диагностическим критериям предиабета [18]. Таким образом, нельзя исключить влияние начальных нарушений углеводного обмена на содержание YKL-40 в группе контроля, что также могло сгладить межгрупповые различия.

Следует также отметить фактор медикаментозного влияния на уровень YKL-40. Среди обследованных пациентов с СД 2 типа отмечали различия по уровню YKL-40 в зависимости от сахароснижающей терапии: он был выше, если получали терапию инсулином, и ниже, если принимали

Таблица 2

Уровни YKL-40, высокочувствительного С-реактивного белка, микроальбуминурия и скорость клубочковой фильтрации почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших и не получавших терапию метформином и инсулином, Me (25-й; 75-й процентиль)

Показатели	Метформин ⁺ (n = 46)	Метформин ⁻ (n = 14)	P	Инсулин ⁺ (n = 15)	Инсулин ⁻ (n = 45)	P
YKL-40, нг/мл	55,93 (44,52; 96,39)	113,2 (66,97; 147,96)	0,007	87,1 (67,27; 121,22)	56,31 (44,52; 99,39)	0,045
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	90 (78; 97)	74 (64; 87)	0,006	84 (64; 92)	90 (75; 97)	0,088
Высокочувствительный С-реактивный белок, г/л	n = 40: 0,31 (0,14; 0,69)	n = 12: 0,26 (0,16; 0,45)	0,991	n = 13: 0,45 (0,38; 0,77)	n = 39: 0,17 (0,12; 0,56)	0,003
Альбумин/креатинин, мг/ммоль	n = 43: 0,34 (0,00; 2,02)	n = 12: 0,12 (0,00; 1,42)	0,462	n = 14: 1,70 (0,46; 3,90)	n = 41: 0,23 (0,00; 0,98)	0,030

Таблица 3

Влияние на концентрацию YKL-40 категориальных (прием метформина, инсулина) и непрерывной (скорость клубочковой фильтрации) переменных в общей линейной модели

Переменная	df (число степеней свободы)	F (распределение Фишера)	P
Модель 1: зависимая переменная YKL-40			
Скорость клубочковой фильтрации	1	4,648	0,035
Инсулин	1	0,839	0,036
Модель 2: зависимая переменная YKL-40			
Скорость клубочковой фильтрации	1	3,427	0,069
Метформин	1	1,419	0,238

метформин. А. Esteghamati и соавт. отмечали снижение уровня YKL-40 на фоне терапии метформином в сравнении с пиоглитазоном ($p = 0,02$), хотя и связали это не с прямым влиянием препарата, а с уменьшением массы тела на фоне лечения [24]. YKL-40 выводится почками [22, 25–27], поэтому в нашем исследовании более низкое содержание YKL-40 у принимавших метформин могло быть связано не с действием препарата, а с более высокой СКФ в этой подгруппе. И хотя по результатам построения общей линейной модели преимущественное влияние величины СКФ в сравнении с терапией метформином на уровень YKL-40 не имело статистической значимости, это могло быть связано с малым числом пациентов в подгруппах сравнения.

Однако исключить воздействие метформина на уровень YKL-40 также нельзя. Поскольку терапию метформином в группе СД 2 типа получали 76,7% пациентов, это могло привести к снижению уровня YKL-40 в этой группе и уменьшению межгрупповых различий.

У больных СД 2 типа концентрация YKL-40 ассоциировалась с продолжительностью СД 2 типа, возрастом и СКФ. Повышение уровня YKL-40 при снижении фильтрационной функции почек отмечено и другими исследователями [26, 28, 29]. Таким образом, концентрация YKL-40 может отражать в первую очередь развитие нефропатии. Поскольку, согласно критериям отбора, в исследование не включали пациентов с хронической болезнью почек более 2-й стадии, и группы сравнения значимо не различались по СКФ, то, возможно, не наблюдали и различий между группами по уровню YKL-40. Вместе с тем более высокое содержание YKL-40 в подгруппе пациентов с СД 2 типа, получавших терапию

инсулином, по-видимому, связано с более тяжелым течением заболевания, поражением органов-мишеней, включая почки, у больных, нуждающихся в инсулинотерапии. Величина альбуминурии в этой подгруппе была в 7,4 раза выше, чем у пациентов, принимавших пероральные сахароснижающие препараты. Ранее другие исследователи также отмечали связь уровня YKL-40 с выраженностью альбуминурии у больных СД [11, 23]. Отсутствие корреляции содержания YKL-40 с СКФ в группе контроля может быть связано с меньшим числом пациентов.

Уровень YKL-40, в отличие от концентрации вЧСРБ, не связан с критериями компенсации нарушений углеводного обмена: уровнями гликемии натощак и HbA1c. Как и в большинстве других работ, корреляционной связи между концентрациями вЧСРБ и YKL-40 в нашем исследовании не отмечено [20, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Авторы не обнаружили различий по уровню YKL-40 между больными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) с СД 2 типа и без него. У больных СД 2 типа и ССЗ уровень YKL-40 ассоциируется с продолжительностью СД, возрастом, показателем скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и может отражать развитие диабетической нефропатии. Нарушения функции почек (микроальбуминурия, снижение СКФ) являются общепризнанными предикторами сердечно-сосудистых осложнений. Следовательно, прогностическая значимость уровня YKL-40, отмеченная в других исследованиях, может быть обусловлена его связью с функциональным состоянием почек.

ЛИТЕРАТУРА

- Deedwanis P. C. Diabetes and vascular disease: common links in the emerging epidemic of coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91(1): 68–71.
- Wong B. W., Meredith A., Lin D., McManus B. M. The biological role of inflammation in atherosclerosis. *Can. J. Cardiol.* 2012; 28(6): 631–41.
- Sabatine M. S., Morrow D. A., Jablonski K. A., Rice M. M., Warnica J. W., Domanski M. J. et al. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and others outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation.* 2007; 115(12): 1528–36.
- Rathcke C. N., Raymond I., Kistorp C., Hildebrandt P., Faber J., Vestergaard H. Low grade inflammation as measured by levels of YKL-40: association with an increased overall and cardiovascular mortality rate in an elderly population. *Int. J. Cardiol.* 2010; 143(1): 35–42.
- Макеева Е. И., Шубина А. Т., Карпов Ю. А. YKL-40 — новый маркер воспаления у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиологический вестник.* 2015; 2(10): 72–8. [Makeeva E. I., Shubina A. T., Karpov Yu. A. YKL-40 — novyi marker vospaleniya u bol'nykh s serdechno-sosudistymi zabolovaniyami. *Kardiologicheskii vestnik.* 2015; 2(10): 72–78. (in Russian)].
- Song C. L., Bin L., Diao H. Y., Wan H. J., Shi Y. F., Lu Y. et al. Diagnostic value of serum YKL-40 level for coronary artery disease: a meta-analysis. *J. Clin. Lab. Anal.* 2016; 30(1): 23–31.
- Kucur M., Isman F. K., Karadag B., Vural V. A., Tavsanoglu S. Serum YKL-40 levels in patients with coronary artery disease. *Coron. Artery Dis.* 2007; 18(5): 391–6.
- Nøjgaard C., Høst N. B., Christensen I. J., Poulsen S. H., Egstrup K., Price P. A. et al. Serum levels of YKL-40 increases in patients with acute myocardial infarction. *Coron. Artery Dis.* 2008; 19(4): 257–263.
- Nielsen A. R., Erikstrup C., Johansen J. S., Fischer C. P., Plomgaard P., Krogh-Madsen R. et al. Plasma YKL-40: a BMI-independent marker of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2008; 57(11): 3078–3082.
- Michelsen A. E., Rathcke C. N., Skjelland M., Holm S., Ranheim T., Krogh-Sørensen K. et al. Increased YKL-40 expression in patients with carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2010; 211(2): 589–95.
- Han J. Y., Ma X. Y., Yu L. J., Shao Y., Wang Q. Y. Correlation between serum YKL-40 levels and albuminuria in type 2 diabetes. *Genet. Mol. Res.* 2015; 14(4): 18596–603.
- Kastrup J., Johansen J. S., Winkel P., Hansen J. F., Hildebrandt P., Jensen G. B. et al. High serum YKL-40 concentration is associated with cardiovascular and all-cause mortality in patients with stable coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2009; 30(9): 1066–72.
- Lin C. H., Li H. Y., Jiang Y. D., Chang T. J., Chuang L. M. Plasma YKL-40 predicts 10-year cardiovascular and all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2013; 79(2): 185–91.
- Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского Общества Гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского Общества Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC). *Рос. кардиол. журн.* 1(105): 7–94. [Rekomendatsii po lecheniyu arterial'noi gipertonii. ESH/ESC 2013. Rabochaya gruppa po lecheniyu arterial'noi gipertonii Evropeiskogo Obshchestva Gipertonii (European Society of Hypertension, ESH) i Evropeikogo Obshchestva Kardiologov (European Society of Cardiology, ESC). *Ros. kardiolog. zhurn.* 2014; 1(105): 7–94. (in Russian)].
- Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. Рабочая группа по стабильной ишемической болезни сердца Европейского Общества Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC). *Рос. кардиол. журн.* 2014.; 7(111): 7–79. [Rekomendatsii po lecheniyu stabil'noi ishemicheskoi bolezni serdtsa. ESC 2013. Rabochaya gruppa po stabil'noi ishemicheskoi bolezni serdtsa Evropeikogo Obshchestva Kardiologov (European Society of Cardiology, ESC). *Ros. kardiolog. zhurn.* 2014; 7(111): 7–79. (in Russian)].
- World Health Organization. Definition, diagnosis, and classification of diabetes. Mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes

- mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2). <http://www.who.int/iris/handle/10665/66040>
17. Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А., Каюков И. Г., Бобкова И. Н. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012; 16(1): 89–115. [Smirnov A. V., Shilov E. M., Dobronravov V. A., Kayukov I. G., Bobkova I. N. i dr. Natsional'nye rekomendatsii. Khronicheskaya bolezni' pochek: osnovnye printsipy skринinga, diagnostiki, profilaktiki i podkhody k lecheniyu. *Nefrologiya*. 2012; 16(1): 89–115. (in Russian)]
 18. Дедов И. И., Шестакова М. В., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. 7-й вып. Сахарный диабет. 2015; 18(15): 1–112. [Dedov I. I., Shestakova M. V., red. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. *Klinicheskie rekomendatsii*. 7-i vyp. *Sakharnyi diabet*. 2015; 18(15): S1–112. (in Russian)]
 19. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015. *Diabetes Care*. 2015; 38(suppl.1): S1–9.
 20. Rathcke C. N., Johansen J. S., Vestergaard H. YKL-40, a biomarker of inflammation, is elevated in patients with type 2 diabetes and is related to insulin resistance. *Inflamm. Res*. 2006; 55(2): 53–9.
 21. Herten M., Kopp H. P., Elhenicky M., Hobaus C., Brix J. M., Koppensteiner R. et al. YKL-40 is elevated in morbidly obese patients and declines after weight loss. *Obes. Surg*. 2009; 19(11): 1557–63.
 22. Rathcke C. N., Persson F., Tarnow L., Rossing P., Vestergaard H. YKL-40, a marker of inflammation and endothelial dysfunction, is elevated in patients with type 1 diabetes and increases with levels of albuminuria. *Diabetes Care*. 2009; 32(2): 323–8.
 23. Brix J. M., Höllerl F., Koppensteiner R. H., Schernthaner G., Schernthaner G. H. YKL-40 in type 2 diabetic patients with different levels of albuminuria. *Eur. J. Clin. Invest*. 2011; 41(6): 589–96.
 24. Esteghamati A., Rezvani S., Khajen E., Ebadi M., Nakhjavani M., Noshad S. Effects of metformin and pioglitazone on YKL-40 in type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *J. Endocrinol. Invest*. 2014; 37(12): 1211–18.
 25. Lee J. H., Kim S. S., Kim I. J., Song S. H., Kim Y. K., In Kim J. et al. Clinical implication of plasma and urine YKL-40, as a pro-inflammatory biomarker, on early stage of nephropathy in type 2 diabetic patients. *J. Diabetes Complications*. 2012; 26(4): 308–12.
 26. Kocyigit I., Gungor O., Dogan E., Karadavut S., Karakucucu C., Eroglu E. et al. The serum YKL-40 level is associated with vascular injury and predicts proteinuria in nephrotic syndrome patients. *J. Atheroscler. Thromb*. 2015; 22(3): 257–64.
 27. Matheson A., Willcox M. D. P., Flanagan J., Walsh B. J. Urinary biomarkers involved in type 2 diabetes: a review. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2010; 26(3): 150–71.
 28. Tatar E., Gungor O., Celtik A., Sisman A. R., Yaprak M., Asci G. et al. Correlation between serum YKL-40 (Chitinase-3-like protein 1) level and proteinuria in renal transplant recipients. *Ann. Transplant*. 2013; 18: 94–9.
 29. Pena M. J., Heinzel A., Heinze G., Alkhalaf A., Bakker S. J., Nguyen T. Q. et al. A panel of novel biomarkers representing different disease pathways improves prediction of renal function decline in type 2 diabetes. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0120995.
 30. Mathiasen A. B., Harutyunyan M. J., Jørgensen E., Helquist S., Ripa R., Gøtze J. P. et al. Plasma YKL-40 in relation to the degree of coronary artery disease in patients with stable ischemic heart disease. *Scand. J. Clin. Lab. Invest*. 2011; 71(5): 439–47. 

Библиографическая ссылка:

Чуракова Е. И., Шубина А. Т., Болотина М. Г., Масенко В. П., Карпов Ю. А. Новый маркер воспаления YKL-40 у больных сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Доктор.Ру*. 2017. № 5 (134). С. 8–13.

Citation format for this article:

Churakova E. I., Shubina A. T., Bolotina M. G., Masenko V. P., Karpov Yu. A. YKL-40, a New Inflammation Marker, YKL-40 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disorders. *Doctor.Ru*. 2017; 5(134): 8–13.