

Сравнительное исследование различных методов оценки функционального состояния почек у больных артериальной гипертензией

С.В. Виллевальде, Н.И. Гудгалис, М.А. Ефремовцева, Ж.Д. Кобалава

Российский университет дружбы народов. Москва, Россия

Comparison of various renal function assessment methods in patients with arterial hypertension

S.V. Villevalde, N.I. Gudgalis, M.A. Efremovtseva, Zh.D. Kobalava

Russian University of People's Friendship. Moscow, Russia

Цель. Оценить роль расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определения микроальбуминурии (МАУ), цистатина С в диагностике поражения почек у больных артериальной гипертензией (АГ) с нормальным или незначительно повышенным уровнем креатинина сыворотки.

Материал и методы. У 114 больных нелеченной АГ без сахарного диабета (СД) (средний возраст $53,0 \pm 1,0$ года, креатинин $94,3 \pm 1,7$ мкмоль/л) и 158 больных АГ и СД (АГ + СД) (средний возраст $56,2 \pm 0,7$ года, креатинин $81,6 \pm 1,2$ мкмоль/л) определяли креатинин сыворотки, МАУ по отношению альбумин/креатинин мочи, рассчитывали СКФ по формуле Кокрофта-Гаулта (СКФ1), MDRD (СКФ2). У больных АГ + СД также определяли цистатин С.

Результаты. Среди больных АГ без СД и нормальным уровнем креатинина у 18,8 % выявлено снижение СКФ2 < 60 мл/мин/1,73 м², не обнаружено снижения СКФ1 < 60 мл/мин. МАУ имела место у 7 (6,1 %) больных АГ без СД, у 1 пациента МАУ сопровождалась снижением СКФ2 < 60 мл/мин/1,73 м². Определение сочетания креатинина сыворотки, МАУ, СКФ2 позволили определить субклиническое поражение почек у 42,1 % больных АГ без СД, при использовании СКФ1 – у 21,9 %. В группе АГ + СД МАУ выявлена у 12 (7,6 %) больных; у всех пациентов с МАУ уровень креатинина в пределах нормы, у 2 (16,7 %) пациентов СКФ2 < 60 мл/мин/1,73 м². В группе АГ + СД цистатин С отрицательно связан с СКФ2 ($r = -0,72$; $p < 0,001$), но не с СКФ1.

Заключение. Сочетанное определение креатинина сыворотки, МАУ, расчет СКФ повышают возможность определения субклинического поражения почек у больных АГ. Цистатин С у больных АГ + СД чувствителен к обнаружению ранних нарушений функции почек.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, расчетная скорость клубочковой фильтрации, цистатин С, микроальбуминурия.

Aim. To evaluate the role of calculated glomerular filtration rate (GFR), microalbuminuria (MAU) and cystatin C assessment in renal pathology diagnostics among patients with arterial hypertension (AH) and normal or mildly elevated serum creatinine level.

Material and methods. In 114 non-diabetic patients with non-treated AH (age $53,0 \pm 1,0$ years, creatinine $94,3 \pm 1,7$ mkmol/l) and 158 patients with AH and diabetes mellitus, DM (age $56,2 \pm 0,7$ years, creatinine $81,6 \pm 1,2$ mkmol/l), serum creatinine, MAU by albumin/urine creatinine ratio, and calculated GFR by Cockcroft-Gault and MDRD formulas (GFR1, GFR2) were assessed. In patients with AH and DM, cystatin C level was also measured.

Results. Among non-diabetic AH patients with normal creatinine level, decreased GFR2 < 60 ml/min/1,73 m² but no GFR1 reduction < 60 ml/min/1,73 m² was observed in 18,8%. MAU was registered in 7 non-diabetic AH patients (6,1%); in one participant, MAU was combined with decreased GFR2 < 60 ml/min/1,73 m². Based on serum creatinine, MAU and GFR2 or GFR1 measurement, subclinical renal pathology was diagnosed in 42,1% or 21,9% non-diabetic AH participants, respectively. Among subjects with AH and DM, MAU was observed in 12 (7,6%); in all patients with MAU creatinine level was normal; in 2 patients GFR2 was reduced < 60 ml/min/1,73 m². In AH + DM group, cystatin C level was inversely related to GFR2 ($r = -0,72$; $p < 0,001$), but not to GFR1.

Conclusion. Combined measurement of serum creatinine, MAU and GFR levels improves the diagnostics of subclinical renal pathology in AH patients. In patients with AH and DM, cystatin C is sensitive to early renal dysfunction.

Key words: Arterial hypertension, diabetes mellitus, calculated glomerular filtration rate, cystatin C, microalbuminuria.

Важность оценки функционального состояния почек и диагностики доклинических признаков их поражения у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) обусловлена несколькими факторами. Неуклонно растет число больных с почечной недостаточностью (ПН), основной причиной которой в последние годы становятся АГ, сахарный диабет (СД), атеросклероз. Нарушение функции почек, установленное по уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ), микроальбуминурии (МАУ), ассоциировано с повышением частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности [1]. Существуют терапевтические возможности, позволяющие замедлить прогрессирование нарушений функции почек. Эффективность нефропротективных стратегий зависит, в т.ч. от своевременного начала лечения; соответственно, необходимо как можно раньше обнаружить субклиническое поражение почек.

В новой версии рекомендаций по АГ 2007 Европейского общества кардиологов/Европейского общества АГ к признакам субклинического поражения почек наряду с ранее признанным незначительным повышением уровня креатинина сыворотки — градации остались прежними: 115–133 мкмоль/л (1,3–1,5 мг/дл) для мужчин и 107–124 мкмоль/л (1,2–1,4 мг/дл) для женщин и МАУ, добавлены снижение расчетной СКФ или клиренса креатинина, оцениваемым по формулам MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) и Кокрофта-Гаулта (КГ), соответственно [2]. Эксперты подчеркивают, что оценка функции почек с использованием расчетных методов является более корректной по сравнению с определением концентрации креатинина сыворотки.

Формула MDRD не валидирована для детей (<18 лет), беременных, пожилых (>70 лет), лиц с нормальной функцией почек. Основным недостатком ее признают недостаточную точность расчета СКФ по MDRD у пациентов с нормальной или незначительно сниженной функцией почек. Не установлена точность формулы у больных ССЗ. Однако у пациентов с дисфункцией левого желудочка продемонстрировано, что СКФ <60 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по формуле MDRD, является независимым фактором риска (ФР) летального исхода [3].

Опыт применения расчетных методов оценки функции почек показывает, что незначительное повышение креатинина сыворотки по указанным выше критериям может не сопровождаться снижением расчетных СКФ <60 мл/мин/1,73 м² у лиц

молодого возраста, и, напротив, значение креатинина сыворотки ниже указанного диапазона может сопутствовать низким значениям СКФ у пациентов пожилого возраста. Расчетные значения клиренса креатинина по формуле КГ, помимо возраста, чувствительны к массе тела (МТ) пациента и могут быть высокими при повышенных значениях креатинина сыворотки.

Значения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² указывают на наличие 3 стадии хронической болезни почек (ХБП), СКФ <30 и <15 мл/мин/1,73 м² — 4 и 5, согласно принятой классификации, соответственно [4].

В соответствии с современными международными руководствами у больных ССЗ для оценки функционального состояния почек рекомендуется определение расчетной СКФ и исследование мочи на МАУ [5,6].

В последние годы в качестве альтернативного маркера функции почек рассматривается цистатин С, который в отличие от креатинина не секретируется почечными канальцами и в меньшей степени зависит от непочечных факторов. Предполагают, что в клинической практике цистатин С может быть полезен для выявления ранних нарушений функции почек при СД [7] и АГ [8].

Цель исследования — сопоставить возможности различных скрининговых методов для диагностики нарушения функционального состояния почек у пациентов с АГ и нормальным или незначительно повышенным содержанием креатинина.

Материал и методы

Обследованы две группы больных эссенциальной АГ I–II степеней без ассоциированных клинических состояний (АКС): 114 пациентов без предшествующей антигипертензивной терапии и без СД (АГ без СД) и 158 больных АГ и нелеченным СД (АГ + СД) (таблица 1). Не включались больные с ишемической болезнью сердца, перенесенным инсультом или инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью (СН) III–IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Больные АГ + СД по сравнению с больными АГ без СД были старше, характеризовались более высоким индексом массы тела (ИМТ), уровнем гликемии натощак, меньшими значениями клинического (кл.) АД. 75 % пациентов с АГ + СД получали регулярную антигипертензивную терапию.

Креатинин сыворотки исследовали методом, основанным на реакции Jaffe. СКФ рассчитывалась по формуле КГ (СКФ1) [9] и сокращенной формуле MDRD (СКФ2) [10]. Учитывая отсутствие декалибровки при определении креатинина, использовалась оригинальная

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных АГ

Показатель	АГ без СД (n=114)	АГ + СД (n=158)
Возраст, годы	53,0±1,0	56,2±0,7*
Мужчины/Женщины, n	59/55	82/76
Длительность АГ, годы	4,1±0,3	5,5±0,8
Длительность СД, годы	-	2,3±0,2
ИМТ, кг/м ²	29,3±0,4	31,5±0,5**
Курение, n (%)	43 (38 %)	47(30 %)
САД, мм рт.ст.	155,9±1,2	138,3±2,2***
ДАД, мм рт.ст.	98,8±0,8	83,0±0,7***
ПАД, мм рт.ст.	57,1±1,0	48,1±0,9***
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,2±0,1	9,1±0,2***

Примечание: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 – достоверность различий между группами.

формула MDRD. Концентрацию альбумина определяли в утренней порции мочи турбидиметрическим методом. МАУ считали отношение альбумин/креатинин мочи ≥ 22 мг/г для мужчин и ≥ 31 мг/г для женщин. В группе больных АГ + СД определяли концентрацию цистатина С нефелометрическим методом и рассчитывали СКФ по формулам Ноек FJ 2003 (СКФ3) [11] и Larsson A 2004 (СКФ4) [12]. Эти формулы основаны на цистатине С, определенном нефелометрическим методом, в ряде исследований показана сопоставимость СКФ, рассчитанной по этим формулам и формуле MDRD [13].

При статистической обработке результатов использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0. Количественные данные приведены в виде $M \pm m$ (M – среднее значение, m – средняя ошибка среднего значения). Корреляционный анализ выполнен по Спирману (r). Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манн-Уитни. Различия средних величин и корреляционные связи считали достоверными при p<0,05.

Результаты

У пациентов с нелеченной АГ без СД по сравнению с больными АГ + СД выявлены более высокие уровни креатинина и меньшие значения СКФ, рассчитанной как по формуле КГ, так и по MDRD (таблица 2).

В группе больных АГ без СД содержание креатинина сыворотки был выше у мужчин – $99,1 \pm 2,2$ vs $89,8 \pm 2,3$ мкмоль/л (p<0,01), уровни СКФ1 и СКФ2 ниже у женщин – $81,8 \pm 2,5$ vs

$98,2 \pm 3,0$ мл/мин (p<0,001) и $63,1 \pm 1,8$ vs $76,2 \pm 2,0$ мл/мин/1,73 м² (p<0,001), уровень СКФ2 ниже у курящих по сравнению с некурящими – $54,7 \pm 3,0$ vs $70,5 \pm 1,8$ мл/мин/1,73 м² (p<0,01). В группе больных АГ + СД содержание креатинина также было выше у мужчин – $88,5 \pm 1,4$ vs $73,8 \pm 1,6$ мкмоль/л (p<0,001), уровни СКФ1 и СКФ2 ниже у женщин – $97,4 \pm 5,1$ vs $110,5 \pm 4,1$ мл/мин (p<0,05) и $77,2 \pm 1,9$ vs $85,2 \pm 1,6$ мл/мин/1,73 м² (p<0,001). Различия по цистатину С, СКФ3 и СКФ4 в зависимости от пола, курения, ожирения отсутствовали.

Проанализировано распределение больных на группы в зависимости от уровня СКФ при различных методах ее расчета. Среди пациентов с АГ без СД при расчете СКФ1 у половины больных обнаружена нормальная СКФ, у 6,1 % – СКФ <60 мл/мин, в то время как при использовании формулы MDRD СКФ <60 мл/мин/1,73 м² имела место у 28,9 % и увеличилась пропорция больных с незначительно сниженной СКФ – 60–90 мл/мин/1,73 м² (рисунок 1).

Отдельно исследовано распределение пациентов с АГ без СД по группам СКФ в зависимости от уровня креатинина (рисунок 2). У больных (n=96) с нормальным уровнем креатинина сыворотки $89,1 \pm 1,4$ мкмоль/л расчет СКФ1 не позволил выделить подгруппу с СКФ <60 мл/мин. Напротив, результаты определения СКФ2 свидетельствовали о наличии клинически значимого снижения СКФ

Таблица 2

Показатели функционального состояния почек у больных АГ

Показатели	АГ без СД (n=114)	АГ + СД (n=158)
Креатинин, мкмоль/л	94,3±1,7	81,6±1,2***
СКФ1, мл/мин	96,7±2,1	104,3±3,3*
СКФ2, мл/мин/1,73м ²	69,4±1,5	81,5±1,2***
СКФ3, мл/мин/1,73м ²	-	87,0±2,5
СКФ4, мл/мин	-	91,4±3,2
МАУ, n (%)	7 (6,1 %)	12 (7,6 %)
Цистатин С, мг/л	-	0,91±0,02

Примечание: * p<0,05, *** p<0,001 – достоверность различий между группами.



Рис. 1 Распределение больных с нелеченной АГ без СД в зависимости от СКФ, рассчитанной различными методами (n=114).

<60 мл/мин/1,73 м² у 18,8 % и незначительного снижения СКФ у 70,8 % больных с нормальным уровнем креатинина. Среди 18 пациентов с небольшим повышением креатинина сыворотки, соответствующим критерию субклинического поражения органов-мишеней (ПОМ) (креатинин 121,0±2,0 мкмоль/л), при обоих способах расчета СКФ выделялась подгруппа с клинически значимым снижением СКФ. При распределении по СКФ2 по сравнению с распределением по СКФ1 эта подгруппа увеличилась более чем в 2 раза; пациентов с нормальной СКФ (>90 мл/мин/1,73 м²) не выявлено.

По результатам корреляционного анализа не установлено связи СКФ1 с параметрами, не входящими в формулу расчета. Установлена обратная связь СКФ2 с диастолическим АД ($r=-0,46$; $p<0,001$).

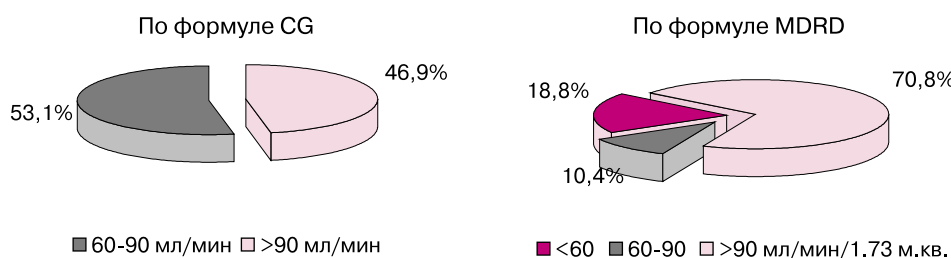
У 7 (6,1 %) пациентов с нелеченной АГ без СД выявлена МАУ, при этом только у 1 пациента МАУ сочеталась со снижением СКФ2 <60 мл/мин/1,73 м², ни у одного больного не обнаружено даже небольшого повышения креатинина. Отсутствовали различия по уровню креатинина, СКФ1 или СКФ2 в зависимости от наличия МАУ у больных

АГ без СД. Таким образом, у 48 (42,1 %) пациентов сочетанное определение креатинина и МАУ, расчета СКФ2 позволило установить наличие нарушения функционального состояния почек, соответствующего категории субклинического ПОМ. Использование СКФ1 вместо СКФ2 указывало на субклиническое поражение почек у 25 (21,9 %) больных АГ без СД.

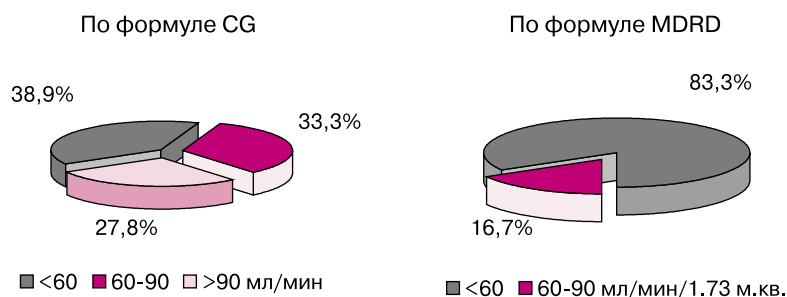
В группе АГ + СД при разделении по СКФ1 у половины пациентов имели место нормальные значения СКФ, в 10,1 % – обнаружена гиперфилтратация (СКФ1 >140 мл/мин) (рисунок 3). При использовании формулы MDRD не были обнаружены подгруппы больных с гиперфилтратацией, увеличились подгруппы с незначительным снижением СКФ и СКФ <60 мл/мин/1,73 м². Результаты распределения пациентов по СКФ, рассчитанной по цистатину С, совпали. По количеству больных со сниженной СКФ эти методики расчета занимают промежуточное положение между СКФ1 и СКФ2.

Проведен анализ распределения больных АГ + СД по уровню СКФ в зависимости от воз-

А. Пациенты с нормальным уровнем креатинина сыворотки (n=96)*



Б. Пациенты с небольшим повышением уровня креатинина сыворотки (n=18)**



Примечание: * креатинин сыворотки <115 мкмоль/л для мужчин, <107 мкмоль/л для женщин; ** креатинин сыворотки 115–133 мкмоль/л для мужчин, 107–124 мкмоль/л для женщин.

Рис. 2 Распределение больных с нелеченной артериальной гипертензией без сахарного диабета в зависимости от уровня креатинина и СКФ, рассчитанной различными методами.

раста (рисунок 4). Среди пациентов < 60 лет по СКФ1 отсутствовали подгруппы с клинически значимым снижением СКФ; применение СКФ2, СКФ3 и СКФ4, позволило обнаружить снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² только у 1,8 % и 2,8 % соответственно. Напротив, значительно увеличилась пропорция больных с незначительно сниженной СКФ. В подгруппе пациентов ≥ 60 лет результаты распределения по группам в зависимости от методики расчета СКФ различались в меньшей степени, причем по СКФ2, СКФ3 и СКФ4 обнаружено одинаковое количество пациентов с клинически значимым снижением СКФ.

При исследовании концентрации цистатина С в зависимости от СКФ, рассчитанной на основании креатинина различными методами, установлены достоверные различия по цистатину С между группами с нормальной, незначительно сниженной и клинически значимо сниженной СКФ только для СКФ2, но не для СКФ1 (рисунок 5).

У больных АГ + СД корреляционный анализ позволил определить: отрицательную связь цистатина С с СКФ2 ($r=-0,72$; $p<0,001$), но не с СКФ1 ($p>0,05$); положительную связь цистатина С с креатинином ($r=0,62$; $p<0,001$). Получена обратная зависимость СКФ3 и СКФ4 с креатинином ($r=-0,61$; $p<0,001$ для каждой СКФ и прямая зависимость СКФ3 с СКФ2 ($r=0,72$; $p<0,001$), но не с СКФ1 ($p>0,05$). Таким образом, цистатин С и СКФ, рассчитанная на основании цистатина С, связаны с СКФ, определенной по формуле MDRD, но не по формуле КГ.

У 12 (7,6 %) больных АГ + СД обнаружена МАУ. Для пациентов с МАУ по сравнению с больными без МАУ были характерны более высокий уровень креатинина — $91,8 \pm 3,9$ vs $80,7 \pm 1,2$ мкмоль/л ($p<0,05$) и меньшая СКФ2 — $68,5 \pm 2,8$ vs $82,6 \pm 1,3$ мл/мин/1,73 м² ($p<0,001$). Однако ни у одного пациента с МАУ уровень креатинина не соответствовал категории ПОМ, и только у 2 (16,7 %) пациентов выявлено снижение СКФ2 <60 мл/мин/1,73 м². Таким образом, учет не только креатинина сыворотки, но и расчетной СКФ в сочетании с МАУ у больных АГ позволяет значительно улучшить диагностику нарушений функционального состояния почек, соответствующих как категории ПОМ, так и ХБП (рисунок 6).

Обсуждение

Наиболее частыми ФР ХБП являются СД, АГ, возраст > 60 лет. Важнейшим исходом ХБП является не только прогрессирование ПН, но и повышенный риск ССЗ и смертности. Поэтому актуальна ранняя диагностика нарушенной функции почек для своевременного применения нефропротективных стратегий у бессимптомных пациентов [14]. Для выявления доклинического поражения почек

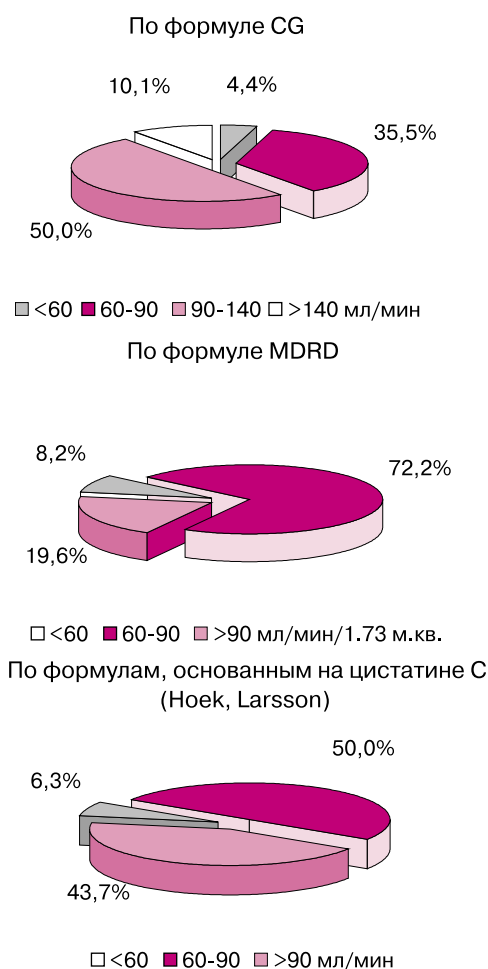


Рис. 3 Распределение больных с АГ + СД в зависимости от СКФ, рассчитанной различными методами (n=158).

рекомендуется расчет СКФ и определение альбуминурии.

Расчетная СКФ позволяет выделить пациентов с ХБП, несмотря на нормальное или незначительно повышенное содержание креатинина, что продемонстрировано в многочисленных исследованиях. У пациентов нефрологической клиники анализировали частоту ХБП по СКФ, рассчитанной по формуле MDRD — СКФ (MDRD) в зависимости от различных уровней креатинина [15]. У 46,5 % пациентов с креатинином 100 мкмоль/л диагностирована 3 стадия ХБП. В настоящем исследовании у больных АГ без СД и нормальным уровнем креатинина 3 стадия ХБП установлена у 18,8 % больных, а с незначительным повышением креатинина — у 83,3 % больных по СКФ (MDRD), у 0 % и 38,9 %, соответственно, по СКФ, рассчитанной по формуле КГ (СКФ КГ).

Следует отметить, что в настоящей работе не использовался метод “золотого стандарта” для определения СКФ, поэтому некорректно сопоставление расчетных методов СКФ друг с другом. У 162 больных СД (средний возраст $62,2 \pm 13,7$ лет, HbA1c $8,6 \pm 1,7$ %, креатинин $136,0 \pm 69,1$ мкмоль/л) СКФ (КГ) и СКФ

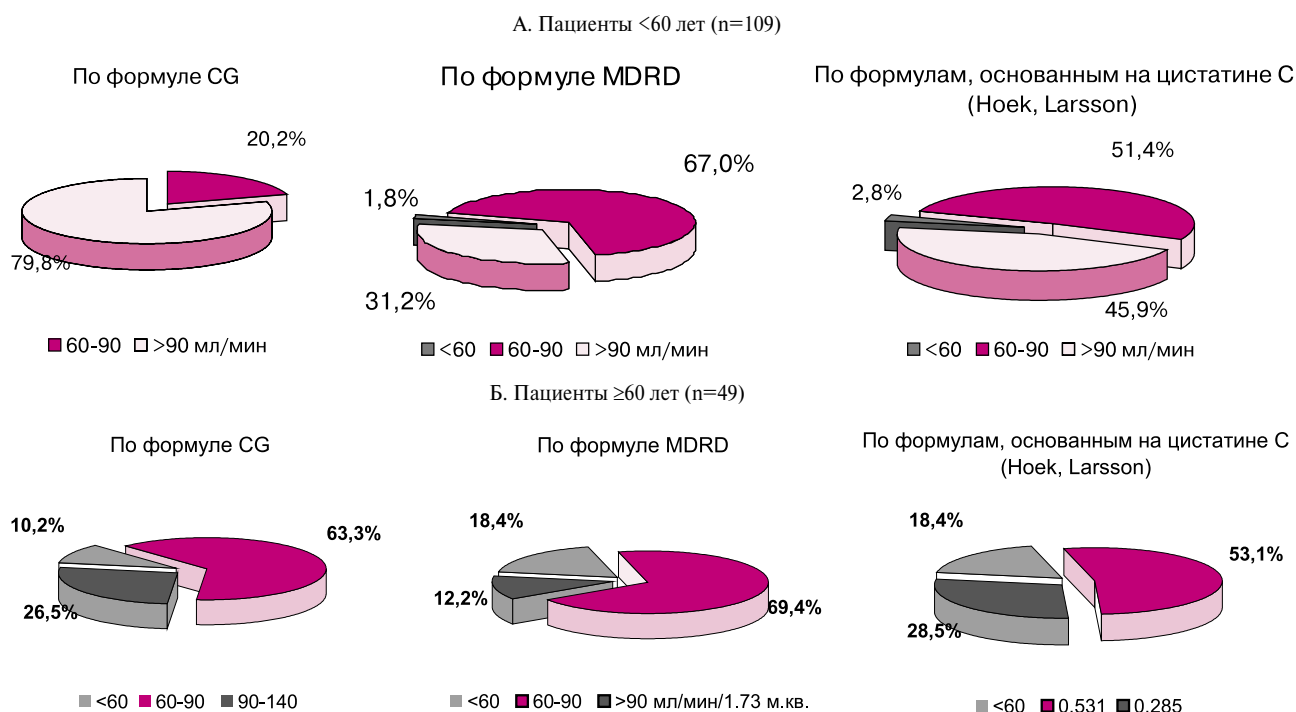


Рис. 4 Распределение больных с АГ + СД в зависимости от возраста и СКФ, рассчитанной различными методами.

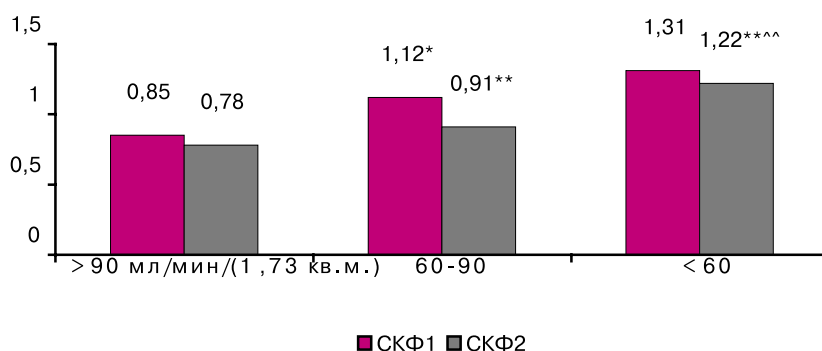
(MDRD) сравнивали с СКФ, определенной изотопным методом (^{51}Cr -EDTA), с использованием корреляционного анализа и метода Bland-Altman [16]. СКФ (КГ) достоверно завышала, а СКФ (MDRD) занижала СКФ, определенную “золотым стандартом”. Анализ показал, что расчет СКФ по MDRD более точен для диагностики умеренной и тяжелой ПН.

Формула КГ валидирована с использованием клиренса креатинина как метода “золотого стандарта”, а формула MDRD – клиренса иоталамата. Клиренс креатинина, в отличие от клиренса иоталамата, зависит не только от фильтрации, но и канальцевой секреции. Соответственно, СКФ (КГ) всегда превышает СКФ (MDRD). В целом, основная проблема при расчете СКФ (КГ) – завышение СКФ, поэтому она обладает низкой чувствительностью для выявления умеренной и тяжелой ПН [17]. Есть указания на то, что модификация формулы КГ по площади поверхности тела может повысить ее точность [18]. По данным ряда исследований СКФ (MDRD) занижала истинную СКФ, особенно у пациентов с нормальной СКФ [17,19]. Различия между результатами, полученными на основании 2 формул, могут быть более выраженными в зависимости от пола, возраста, ИМТ, уровня СКФ [20].

Еще одним важным аспектом интерпретации СКФ служит ее связь с возрастом. СКФ снижается с возрастом в среднем на 0,8 мл/мин/год. При использовании фиксированных отрезных уровней СКФ для градаций стадий ХБП более тяжелые стадии диагностируются у более пожилых пациентов. Это завышает распространенность ХБП у пожилых. Но это же, что более нежелательно, приведет к недооценке ХБП у молодых и у мужчин. В настоящем

исследовании у пациентов с АГ + СД ≥60 лет частота сниженной СКФ была значительно выше, чем у больных < 60 лет, причем при всех методах расчета СКФ. Формула расчета СКФ по КГ завышает СКФ у пожилых [21,22]. Формула MDRD также неточна у этой возрастной категории, т. к. больные пожилого возраста не были включены в исследование MDRD [23]. У лиц > 75 лет распространенность ХБП составила 56,1 % для расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м², 17,7 % для СКФ <45 мл/мин/1,73 м², и 2,7 % для СКФ <30 мл/мин/1,73 м² [24]. При СКФ <45 мл/мин/1,73 м² для пожилых людей характерны большие количества сопутствующих ФР, худший прогноз. В исследовании с участием более чем 2 млн. людей показано, что связь расчетной СКФ со смертностью более тесная у молодых, чем у пожилых [25]. Возможно, для более точной предсказывающей способности расчетной СКФ следует использовать разные отрезные уровни для стадий ХБП в зависимости от возраста.

Скрининг СКФ позволяет выявить 3 и 4 стадию ХБП вне зависимости от наличия микро- или макроальбуминурии. Скрининг на альбуминурию дает возможность идентифицировать пациентов с 1 и 2 стадиями ХБП, у которых отсутствует снижение СКФ [26]. Применение только одного из предлагаемых скрининговых методов значительно занижает возможность выявления ХБП, что было продемонстрировано в настоящей работе и согласуется с результатами более крупных исследований на разных популяциях больных. В США в скрининговой программе для раннего выявления ХБП и раннего вмешательства КЕЕР (Kidney Early Evaluation Program) у лиц ≥18 лет с СД, АГ или семейным



Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с группой СКФ > 90 мл/мин/(1,73 м²); ^ $p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с группой СКФ 60–90 мл/мин/(1,73 м²).

Рис. 5 Распределение цистатина С у больных с АГ + СД в зависимости от СКФ, рассчитанной различными методами.

анамнезом АГ, СД или ХБП определяли отношение содержания альбумин/креатинин в моче и рассчитывали СКФ (MDRD) [27]. По данным KEEP из 69244 человек (средний возраст $53,4 \pm 15,7$ лет, 68,3 % женщины, 33,0 % негроидной расы, 27,6 % с СД) 26,8 % имели ХБП. Альбуминурия была определяющим тестом для диагностики ХБП у молодых; расчетная СКФ – в старших возрастных группах.

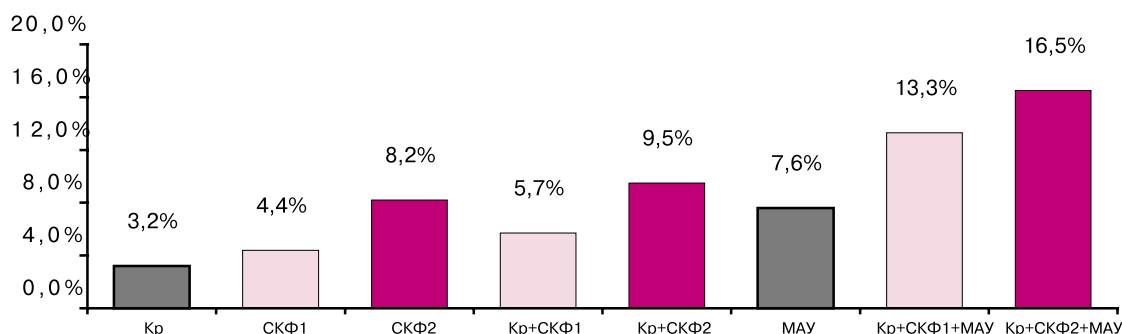
По результатам популяционного исследования в Великобритании на основании расчета СКФ (MDRD) у 5072 пациентов с СД в 31 % случаев диагностирована клинически значимая ХБП – СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Среди пациентов с СД и ХБП 3 стадии только 33 % имели креатинин сыворотки > 120 мкмоль/л и у 37 % имела место МАУ [28].

В крупном исследовании с участием больных СД ($n=7596$) (средний возраст $62,6 \pm 14,8$ лет, HbA1c $7,9 \pm 1,7$ %, креатинин 88 (77–103) мкмоль/л, альбуминурия у 30,5 % пациентов) для диагностики ХБП повышенный уровень креатинина > 120 мкмоль/л имел чувствительность 45,3 и специфичность 100 %, альбуминурия 51,2 и 75,5 % соответственно. Сочетанное определение повышенного креатинина или альбуминурии улучшало диагностику, но все равно оставалось много пациентов с невыявленной ХБП – чувствительность 82,4 и специфичность 75,4 % [29].

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что альтернативным маркером для раннего определения гипертонической и диабетической

нефропатии может стать цистатин С, обладающий рядом преимуществ не только как диагностический, но и прогностический фактор [30, 31]. Цистатин С с постоянной скоростью продуцируется ядерными клетками и высвобождается в кровоток со временем полувыведения 2 ч [32]; свободно фильтруется, почти полностью реабсорбируется и распадается, но не секретируется проксимальными почечными канальцами [33]. Концентрация цистатина С не зависит от мышечной массы, возраста, пола. У пожилых может быть точнее, чем креатинин [34]. Диагностическую ценность цистатина С в сравнении с креатинином оценивали в мета-анализе 46 исследований [35]. Этот мета-анализ свидетельствует, что цистатин С превосходит креатинин в плане определения нарушенной СКФ.

Принципиально существуют 2 метода определения цистатина С: иммунонефелометрический (PENIA) и иммунотурбидиметрический (PETIA). Диагностическую ценность расчетных формул, основанных на цистатине С, определенном иммунонефелометрическим методом изучали у пациентов с пересаженной печенью [36] и больных с пересаженной почкой [37]. Формула Ноек продемонстрировала большую сопоставимость. Однако обе формулы были выведены и валидированы в малых по численности группах и в работах, выполненных в одном центре. Необходимы дальнейшие исследования для оценки возможности их использования в более широких популяциях.



Примечание: Кр – креатинин сыворотки, СКФ1 – СКФ, рассчитанная по формуле CG, СКФ2 – СКФ, рассчитанная по формуле MDRD.

Рис. 6 Частота выявления субклинического поражения почек у больных АГ + СД в зависимости от методов исследования.

В настоящем исследовании у пациентов с АГ + СД различия цистатина С в зависимости от пола, курения, ожирения отсутствовали, не была установлена связь цистатина С с возрастом. Обнаружена обратная корреляция цистатина С с СКФ (MDRD), но не с СКФ (КГ). При сравнении цистатина С с креатинином, формулами КГ и MDRD для оценки раннего снижения функции почек у 288 пациентов с СД, используя клиренс иохексола в качестве методики “золотого стандарта” [7]. Оказалось, что цистатин С более тесно ($p=0,0013$) был связан с изотопной СКФ ($r=0,857$), чем креатинин ($r=0,772$), СКФ КГ ($r=0,750$) и СКФ MDRD ($r=0,806$), результат воспроизводился у пациентов с ненарушенной функцией почек, но не у больных со сниженной СКФ. Концентрации цистатина С увеличивались по мере снижения СКФ, позволяя диагностировать очень ранние стадии снижения функции почек. В отрезных точках 90 и 75 мл/мин/1,73 м² диагностическая ценность цистатина С (89 % и 92 %) была выше, чем других переменных – 79–82 % и 85–86 %, соответственно ($p=0,01$). У пациентов со сниженной СКФ креатинин и цистатин С в большей степени зависят от почечных факторов. У цистатина С есть непочечный клиренс, что имеет значение у пациентов со значительно сниженной СКФ. У пациентов с нормальной СКФ внепочечные факторы в большей степени влияют на сывороточную концентрацию креатинина, чем цистатина С, поэтому креатинин нечувствителен к незначительному снижению СКФ. Продемонстрирована способность цистатина

С определять “слепую” зону СКФ в отличие от креатинина и КГ. Формула MDRD также способна делать это, но ценой неприемлемого занижения СКФ. Большая группа пациентов имела гиперфильтрацию и сниженный цистатин С [7], в связи с чем обсуждается низкая концентрация цистатина С как маркер гиперфильтрации. Таким образом, цистатин С оказался более чувствителен, чем креатинин, СКФ (КГ) и СКФ (MDRD) для выделения больных СД с нормальной или незначительно сниженной СКФ.

Этот факт особенно важен в свете данных о том, что незначительное снижение почечной функции по уровню цистатина С связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, сердечной недостаточности и смерти [38–40].

Заключение

У больных АГ разного риска для более точной диагностики субклинического поражения почек необходимо сочетанное определение уровня креатинина сыворотки, МАУ и расчет СКФ по формулам КГ или MDRD.

Расчет СКФ по формуле MDRD в сравнении с расчетом по формуле КГ позволяет выявить большее количество пациентов с нарушением функционального состояния почек.

Применение альтернативного маркера функционального состояния почек – цистатина С позволяет обнаружить раннее снижение СКФ у больных АГ и СД.

Литература

1. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. Тер архив 2007; 6: 5–10.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105–87.
3. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. JACC 2001; 38: 955–62.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39(Suppl 1): S1–266.
5. Brosius FC III, Hostetter TH, Kelepouris E, et al. AHA Science advisory on detection of kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease. Circulation 2006; 114: 1083–7.
6. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 2007; 50(2): 169–80.
7. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. Clin Chem 2007; 53: 480–8.
8. Watanabe S, Okura T, Liu J, et al. Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. Hypertens Res 2003; 26: 895–9.
9. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31–41.
10. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999; 130: 461–70.
11. Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 2024–31.
12. Larsson A, Malm J, Grubb A, et al. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. Scand J Clin Lab Invest 2004; 64: 25–30.
13. Beauvieux MC, Le Moigne F, Lasseur C, et al. New predictive equations improve monitoring of kidney function in patients with diabetes. Diabetes Care 2007; 30(8): 1988–94.
14. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Проблема хронической болезни почек в современной медицине. Артер гиперт 2006; 12(3): 185–93.
15. Nelson AW, Mackinnon B, Traynor J, Geddes CC. The relationship between serum creatinine and estimated glomerular filtration rate: implications for clinical practice. Scott Med J 2006; 51(4): 5–9.
16. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, et al. Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects: Cockcroft formula or modification of diet in renal disease study equation? Diabetes Care 2005; 28: 838–43.
17. Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2573–80.

18. Rostoker G, Andrivet P, Pham I, et al. A modified Cockcroft-Gault formula taking into account the body surface area gives a more accurate estimation of the glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol* 2007; 20(5): 576–85.
19. Poggio ED, Wang X, Greene T, et al. Performance of the MDRD and Cockcroft Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 459–66.
20. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, et al. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft–Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 763–73.
21. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 141: 929–37.
22. Finney H, Bates CJ, Price CP. Plasma cystatin C determinations in a healthy elderly population. *Arch Gerontol Geriatr* 1999; 29: 75–94.
23. Wasen E, Isoaho R, Mattila K, et al. Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: a comparison of creatinine-based formulae with serum cystatin C. *J Intern Med* 2004; 256: 70–8.
24. Roderick PJ, Atkins RJ, Smeeth L, et al. Detecting chronic kidney disease in older people; what are the implications? *Age Ageing* 2008; 37(2): 179–86.
25. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, et al. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 846–53.
26. Jong PE, Halbesma N, Gansevoort RT. Screening for early chronic kidney disease – what method fits best? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2358–61.
27. McCullough PA, Li S, Jurkovitz CT, et al. Kidney Early Evaluation Program Investigators. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(4 Suppl 2): S38–45.
28. New JP, Middleton RJ, Klebe B, et al. Assessing the prevalence, monitoring and management of chronic kidney disease in patients with diabetes compared with those without diabetes in general practice. *Diabet Med* 2007; 24(4): 364–9.
29. Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J, et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 88–92.
30. Tanaka A, Suemaru K, Araki H. A New Approach for Evaluating Renal Function and Its Practical Application. *J Pharmacol Sci* 2007; 105: 1–5.
31. Levin A. Cystatin C, serum creatinine, and estimates of kidney function: searching for better measures of kidney function and cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 2005; 142: 586–8.
32. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, et al. Cystatin C as a marker of GFR-history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005; 38: 1–8.
33. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002; 48: 699–707.
34. Tanaka A, Suemaru K, Otsuka T, et al. Estimation of the initial dose setting of vancomycin therapy using cystatin C as a new marker of renal function. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 261–4.
35. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 221–6.
36. Gerhardt T, Poge U, Stoffel-Wagner B, et al. Estimation of glomerular filtration rates after orthotopic liver transplantation: Evaluation of cystatin C-based equations. *Liver Transpl* 2006; 12: 1667–72.
37. Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, et al. Cystatin C-based calculation of glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2006; 70: 204–10.
38. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352: 2049–60.
39. Shlipak MG, Katz R, Fried LF, et al. Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure. *JACC* 2005; 45: 268–71.
40. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005; 142: 497–505.

Поступила 05/05–2008