

© В.А.Добронравов, Н.Н.Быстрова, Ю.В.Дроздова, 2007
УДК 616.379-008.64:616.61

В.А. Добронравов, Н.Н. Быстрова, Ю.В. Дроздова

ОЦЕНКА ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

V.A. Dobronravov, N.N. Bystrova, Yu.V. Drozdova

ASSESSMENT OF KIDNEY DYSFUNCTION IN DIABETES MELLITUS PATIENTS

Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, chronic kidney disease.

Диабетическая нефропатия (ДН) – одно из центральных осложнений сахарного диабета (СД), связанное со снижением выживаемости этой категории больных. Традиционно считают, что наиболее ранняя клиническая диагностика ДН возможна только в так называемой микроальбуминурической стадии болезни, когда при ещё нормальных рутинных анализах мочи выявляется повышение мочевого экскреции альбумина. Появление явной протеинурии ассоциируется с развитием тяжелых морфологических изменений почек – типичных проявлений диабетического гломерулосклероза в виде утолщения гломерулярной базальной мембраны, увеличения объема основного вещества, диффузного или узелкового мезангиального склероза, артериологипертонии [1].

Естественное течение ДН традиционно делят на 5 стадий, в соответствии с классификацией, предложенной С.Е. Mogensen в начале 80-х годов прошлого века [2,3], которую до настоящего времени широко используют в диабетологии. При определении стадийности ДН (и, по сути, ее тяжести) основную роль отводят условным градациям величины мочевого экскреции альбумина/белка – нормоальбуминурии (НАУ), микроальбуминурии (МАУ) и явной протеинурии/макроальбуминурии (МА). Значения же СКФ в практических приложениях классификации явно не учитываются, за исключением 1-й стадии, для которой считается характерным повышение СКФ, и 5-й – при развитии азотемии.

Вместе с тем, тяжесть течения любой хронической нефропатии, так же как и определение прогноза, должно базироваться на одновременной оценке двух принципиально важных клинических показателей – экскреции альбумина/белка с мочой и

СКФ. С морфо-функциональных позиций такой подход к анализу ренальной дисфункции также полностью оправдан, поскольку каждый из этих параметров связан с различными сторонами ее развития и прогрессирования. К появлению патологической альбуминурии, в первую очередь, нарушение проницаемости гломерулярного фильтра, а также изменение функции проксимальных канальцев. Стойкое же снижение СКФ, с патофизиологической точки зрения, указывает на уменьшение числа функционирующих нефронов. Следует также отметить, что СКФ не только показатель, характеризующий процессы образования гломерулярного ультрафильтрата. Его снижение отчетливо сопряжено с развитием и прогрессированием нарушений других экскреторных и неэкскреторных функций почки, имеющих системное значение.

Риск смерти от сердечно-сосудистых событий у больных СД в 2 раза выше, чем вероятность прогрессирования нефропатии и развития терминальной почечной недостаточности [4]. Поэтому с точки зрения превентивной нефрологии и кардиологии [5,6] оба обсуждаемых показателя также крайне важны, как независимые предикторы развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и связанной с ней выживаемости [7–10].

С 2002 года в клиническую практику прочно вошло понятие «хронической болезни почек» (ХБП), которое определяется как повреждение почек продолжительностью 3 месяца и более, и проявляется в виде структурных или функциональных нарушений деятельности органа со снижением или без снижения СКФ, либо снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² в течение 3 месяцев и более вне зависимости от наличия или отсутствия других признаков повреждения почек [11].

Распространенность снижения СКФ в зависимости от уровня мочевого экскреции белка у больных СД типа 1

Диапазон СКФ, мл/мин (Стадия ХБП)	Нормоальбуминурия (n=256)	Микроальбуминурия (n=76)	Макроальбуминурия/явная протеинурия (n=141)
≥90 (1)	22,9	34,4	8,8
60-89 (2)	68,8	49,2	28,3
30-59 (3)	7,3	13,1	37,2
15-29 (4)	1	3,2	10,6
<15 (5)	0	0	15,0

Таблица 2

Распространенность снижения СКФ в зависимости от уровня мочевого экскреции белка у больных СД типа 2

Диапазон СКФ, мл/мин (Стадия ХБП)	Нормоальбуминурия (n=127)	Микроальбуминурия (n=67)	Макроальбуминурия/явная протеинурия (n=184)
≥90 (1)	11,1	7,7	4,9
60-89 (2)	48,5	53,8	23,6
30-59 (3)	37,4	38,5	43,1
15-29 (4)	3,0	0	17,4
<15 (5)	0	0	11,1

белка с мочой (СПБ). При значениях СПБ менее 500 мг/сутки у каждого больного определяли соотношение альбумин/креатинин в утренней порции мочи (ACR), как показатель, с высокой чувствительностью и специфичностью отражающий суточную экскрецию альбумина с мочой [13]. Концентрацию альбумина мочи опре-

Классификация ХБП и оценка ее тяжести ХБП (стадии) осуществляется по величине снижения уровня СКФ – параметра наиболее полно и просто (в виде одного конкретного числового значения) отражающего глобальную функцию почек. Ее применение не только вполне рационально у больных, страдающих СД, но и, как показывает ряд имеющихся к настоящему времени данных, позволяет в значительной степени пересмотреть подходы к анализу дисфункции почек в этой специфической популяции.

Ниже приведены результаты нашего исследования, в котором определяли распространенность дисфункции почек у больных СД на основе определения не только экскреции альбумина с мочой, но и анализа значений СКФ. В ретроспективное сплошное обсервационное исследование были изначально включены 1039 пациентов с СД типов 1 и 2, обратившихся в НИИ нефрологии и клинику пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова в период с 2002 по 2006 гг. В дальнейшем из разработки были исключены 188 человек, переносившие любую острую патологию (в основном, сердечно-сосудистую, инфекционную), оперативные вмешательства, получающие заместительную почечную терапию, со злокачественными новообразованиями, а также врожденными или аутоиммунными болезнями почек, определенно подтвержденными при клиническом или прижизненном морфологическом исследовании. Таким образом, для анализа был отобран 851 пациент: 473 случая СД типа 1 и 378 – СД типа 2. В каждом случае была определена расчетная СКФ по уравнению MDRD 7 [12] и суточная экскреция

определяли иммунохимическим методом с применением моноклональных антител. Случаи с ACR менее 30 мг/г считали нормоальбуминурией (НАУ), 30-299 мг/г – микроальбуминурией (МАУ). ACR ≥ 300 мг/г или уровень СПБ, равный или превышающий 500 мг/сутки, считали явной протеинурией по классификации С.Е. Mogensen [2, 3].

Распространенность снижения СКФ у больных СД типа 1. Из 473 больных СД тип 1 нормоальбуминурию выявили в 256 случаях, МАУ – в 76, явную протеинурию – в 141. Менее одной четверти нормоальбуминурических больных имели нормальные значения СКФ (>90 мл/мин), а та или иная степень снижения СКФ выявлена у 77% (табл.1). У большинства пациентов с НАУ снижение СКФ было начальным (СКФ в диапазоне 60-89 мл/мин), а у 8,3% обнаружено выраженное снижение СКФ, соответствующее III-IV стадиям ХБП. Чуть более трети больных с МАУ имели нормальные значения СКФ, а начальное ее снижение – почти половина. При этом, выраженная дисфункция почек (III-IV стадии ХБП) обнаружена в 16,4% случаев. Среди больных СД тип 1 с явной протеинурией доля больных с выраженным снижением СКФ была закономерно больше и в целом составляла 62,8% (см. табл.1).

Распространенность снижения СКФ у больных СД типа 2. У пациентов с СД тип 2 и НАУ выявлена в 127 случаях, МАУ – в 67, а явная протеинурия – в 184. Снижение СКФ <60 мл/мин, соответствующее ХБП III стадии, обнаружено более чем у 40% нормоальбуминурических больных и примерно у такой же доли пациентов, имевших МАУ (табл. 2). При наличии явной протеинурии только в единич-

ных случаях наблюдали нормальные значения СКФ, а у большинства таких больных снижение СКФ соответствовало III–V степени ХБП (см. табл.2).

Приведенные данные определенно указывают на то, что в пределах одного и того же диапазона мочевого экскреции альбумина – НАУ, МАУ или явной протеинурии – выраженность дисфункции у больных СД почек может варьировать в весьма широких пределах (от нормальной функции до почечной недостаточности). Кроме того, значительной пропорции больных (7,3% при СД типа 1 и 37,4% при СД типа 2) выраженное снижение СКФ (<60 мл/мин) может наблюдаться при нормальной экскреции альбумина с мочой. Последнее чрезвычайно важно, поскольку больные с СД и НАУ при использовании классификации С.Е. Mogensen, не могут быть клинически разграничены как имеющие или не имеющие начальные признаки диабетической нефропатии. Это разграничение возможно только при проведении биопсии почки с последующим морфологическим исследованием – трудоемкой, далеко не всегда доступной и оправданной в отсутствие существенной альбуминурии процедуры. На практике в своем большинстве такие пациенты с СД не имеют диагноза почечной дисфункции и им не проводят соответствующей терапии. Таким образом, оценка СКФ у больных СД с НАУ позволяет дополнительно выявлять существенную долю больных с явным нарушением функционального состояния почек и планировать для них проведение мероприятий по рено- и кардиопротекции.

Доля лиц с низкими значениями СКФ (<60 мл/мин) у больных с СД типа 1 и отсутствием явной протеинурии (НАУ/МАУ) суммарно составляет почти 24%. Эти данные находятся в значительном противоречии с распространенными представлениями о сохранности СКФ у нормо- и микроальбуминурических пациентов, и ее снижении только при переходе от МАУ к явной протеинурии [14]. Вместе с тем, снижение СКФ в отсутствии явной протеинурии определенно является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении более быстрого развития почечной недостаточности, сердечно-сосудистых осложнений и требует проведения соответствующих лечебных мероприятий.

Появление и персистирование МАУ у инсулинзависимых пациентов, как правило, соответствует развитию типичной морфологической картины начального диабетического гломерулосклероза с увеличением объема мезангиального матрикса и сокращением фильтрационной поверхности капилляров клубочка, что определенно может быть субстратом для снижения СКФ. При этом остается

не вполне ясным, какова причина снижения процессов гломерулярной фильтрации СКФ в отсутствии МАУ или явной протеинурии. Определенный свет на эту проблему проливают данные ультраструктурных исследований. В них было показано, что более низкие значения СКФ у больных СД типа 1 и НАУ связаны с более выраженными изменениями клубочка в виде утолщения гломерулярной базальной мембраны и увеличения фракционного объема мезангия [15], в дальнейшем являющихся основой формирования типичной морфологической картины гломерулосклероза.

В отличие от СД типа 1, среди больных с СД типа 2 с НАУ или МАУ значительно чаще встречаются случаи с выраженным снижением СКФ <60 мл/мин. Суммарно их доля составляет более одной трети (см. табл. 2). Представленные результаты, в значительной мере, согласуются с данными других исследований, в которых снижение СКФ находили в 30–48,8% нормоальбуминурических случаев [16, 17]. Большая распространенность изолированного снижения СКФ при СД типа 2, вероятно, определяется сочетанным влиянием на почки гипергликемии *per se* и системных сосудистых процессов – артериальной гипертензии, атеросклероза, дисфункции эндотелия, а также возрастных изменений, которые у половины инсулиннезависимых больных предшествуют выявлению гипергликемии. Данное предположение подтверждается и выраженной гетерогенностью морфологических изменений в почечной ткани при СД типа 2 [18].

Можно было бы предположить, что развитие диабетического гломерулосклероза при СД типа 1 протекает по нескольким сценариям. Развитие МАУ с сохранной СКФ может указывать на преимущественные нарушения проницаемости гломерулярного фильтра, в частности, вследствие раннего формирования внутриклубочковой гипертензии, генетической предрасположенности, дисфункции эндотелия. Изолированное же снижение СКФ в отсутствии увеличения мочевого экскреции альбумина может быть связано с доминированием увеличения синтеза основного вещества в структурах клубочка и приносящих сосудов при относительно невыраженных процессах гломерулярной гипертензии/гиперфильтрации (или ее отсутствии) и относительной сохранности проницаемости базальной мембраны. Очевидно, эти процессы могут протекать параллельно, что клинически будет проявляться наличием МАУ в сочетании с явным снижением СКФ. Дальнейшее накопление клинических и морфологических данных позволит уточнить прогностическую значимость различных сочетаний функциональных изменений в виде аль-

буминурии и СКФ, а возможно, и определить наиболее эффективные терапевтические стратегии.

Важно отметить и то, что именно расчетная СКФ должна быть использована для диагностики ХБП по международным рекомендациям, а не более привычная многим практическим врачам концентрация сывороточного креатинина (Scr) [11], что связано с нелинейным характером зависимости Scr от уровня СКФ. При высоких значениях СКФ даже значительные колебания этого параметра должны вызывать сравнительно небольшие изменения Scr. На практике это проявляется, в частности, тем, что значения Scr, соответствующие границам нормы, могут ассоциироваться со снижением СКФ более, чем на 50% [19]. Таким образом, попытки определить функциональное состояние почек только на основе креатининемии без данных о СКФ приводят к явной недооценке выраженности ренальной дисфункции, в том числе и у больных СД [20,21]. Собственные данные авторов настоящего сообщения указывают на то, что в анализируемой популяции больных СД типа 1 с нормальной концентрацией Scr (<120 мкмоль/л), снижение СКФ <60 мл/мин наблюдается в 7,6% случаев, а у пациентов с СД типа 2 – в 33%. Предпочтительность определения СКФ перед концентрацией креатинина сыворотки крови отражена и в недавно опубликованных рекомендациях Американской Ассоциации Диабета [22].

«Золотым стандартом» измерения СКФ, по-прежнему, остаются трудоемкие клиренсовые методики, связанные с введением экзогенных гломерулотропных маркеров. Вместе с тем, для рутинной клинической практики могут (и должны) быть использованы весьма простые способы расчета клиренса креатинина или СКФ, позволяющие обходиться только измерениями сывороточных показателей без сбора суточной мочи. Обоснованным считается применение формул D.W. Cockcroft и M.H. Gault [23] или MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [12]. Последняя позволяет оценивать величину СКФ исходя из концентраций креатинина, мочевины и альбумина в сыворотке крови, возраста, пола и расы пациента. Предложен и упрощенный вариант уравнения MDRD, который требует знания только концентрации сывороточного креатинина, возраста, пола и расы больного [24]. В целом, применение формулы MDRD у больных СД считается предпочтительным, в сравнении с формулой Cockcroft-Gault [25].

В целом, следует отметить, что распространенность дисфункции почек, определяемой по СКФ в популяции больных СД достаточно высока, в том числе и среди пациентов с нормо- и микроальбу-

минурией. Эти данные бесспорно указывают на необходимость широкого внедрения оценки СКФ и стадии ХБП для проведения скрининга, динамического наблюдения и классификации тяжести поражения почек при СД, наряду с определением уровня альбуминурии/протеинурии. С теоретической точки зрения, дальнейший анализ факторов риска, патологических механизмов и прогностического значения снижения СКФ, ассоциированного с нормо-, микро- и макроальбуминурией, может позволить дифференцировать разные варианты развития и прогрессирования дисфункции почек у больных СД, а, следовательно, более точно определять подходы к ее лечению.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Osterby R. Glomerular structural changes in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: causes, consequences, and prevention. *Diabetologia* 1992; 35 (9): 803-812
2. Mogensen CE, Christensen C, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32: 64-78
3. Mogensen CE, Schmitz O. The diabetic kidney: from hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure. *Med Clin North America* 1988; 72: 1465-1492
4. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225-232
5. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-14
6. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15
7. Majunath G, Tighionart H, Ibrahim H et al. Level of kidney function as risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 47-55
8. Henry RM, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402-1407
9. Nitsch D, Dietrich DF, von Eckardstein A et al. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(4): 935-944
10. Segura J, Campo C, Ruilope LM. Effect of proteinuria and glomerular filtration rate on cardiovascular risk in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 2004; 92: 45-49
11. National Kidney Foundation KD. Clinical practice guidelines for chronic Kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [suppl 1]: S1-S266
12. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction indication. Modification of diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6): 461-470
13. http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p5_lab_g5.htm
14. Mogensen CE. Reduced glomerular filtration rate and cardiovascular damage in diabetes: A key role for abnormal albuminuria. *Acta Diabetol* 1992; 29: 201-213
15. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* 2003; 52(4): 1036-1040
16. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu C. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy

among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289: 3273-3277

17. Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2006 Jan; 21(1):88-92

18. Gambara V, Mecca G, Remuzzi G, Bertani T. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1458-1466

19. Walser M. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(1): 23-31

20. Kong APS, So WY, Szeto CC et al. Assessment of glomerular filtration rate in addition to albuminuria is important in managing type II diabetes. *Kidney Int* 2006; 69(2): 383-387

21. Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes.

Nephrol Dial Transplant 2006; 21(1):88-92

22. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 [suppl 1]: S15-S21

23. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31-41

24. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. MDRD Study Group. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: A0828

25. 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: 838-843

Поступила в редакцию 25.05.2007 г.

Принята в печать 22.06.2007 г.