

Лабораторные критерии диабетической нефропатии: гиперфльтрация, альбумин, креатинин

Вельков В.В.

ЗАО «ДИАКОН», г. Пущино, Московская область

Недавно обнародованные национальные рекомендации «Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению» включают исчерпывающее и подробное изложение общепризнанных основных принципов скрининга, диагностики профилактики и подходов к лечению хронической болезни почек (ХБП) [1]. Как подчеркивается в указанных рекомендациях, «распространенность ХБП сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как эссенциальная гипертензия и сахарный диабет. В среднем, признаки повреждения почек или умеренное/выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации ожидаются у каждого десятого в общей популяции. При этом сопоставимые цифры были получены как в индустриальных странах с высоким уровнем жизни, так и в развивающихся странах со средним и низким доходом населения» [1]. Именно с такой высокой значимостью проблем диагностики ХБП и связано большое количество исследований в этой области, направленных на выявление ранних признаков инициации этой патологии, на выяснение механизмов ее возникновения и прогрессирования.

Данный обзор посвящен попытке рассмотрения некоторых, возможно весьма значимых, а поэтому и весьма дискутируемых представлений, связанных с механизмами развития диабетической нефропатии (ДН): гломерулярной гиперфльтрации и связи скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с микроальбуминурией и протеинурией.

Что такое гиперфльтрация?

Еще 1981 году утверждалось, что при развитии ДН ранние гемодинамические изменения, направленные на восстановление сниженной функции нефронов, приводят к клубочковой гиперфльтрации, которая, в свою очередь, ведет не к нормализации почечной функции, а к цепной реакции патологических событий, приводящих к резкому и ускоряющемуся падению функции почек [3]. Таким образом было высказано предположение, что самый ранний диагностический признак развития ХБП – не снижение СКФ, а ее повышение.

Общепринято, что предиктором развития тяжелых стадий ДН считается микроальбуминурия. По этой причине для предотвращения развития ренальной дисфункции (падения СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) микроальбуминурию подавляют с помощью блокады ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (РААС). Однако мета-анализ результатов 33 крупномасштабных клинических исследований, включавших 77 групп пациентов с ранними стадиями сахарного диабета первого и второго типа (СД 1 и СД 2) показало, что подавление микроальбуминурии на ранних стадиях СД не предотвращало падения СКФ.

В проспективных наблюдениях было обнаружено, что в течение первого года при антигипертензивной терапии ингибиторами РААС соотношение альбумин/креатинин снижалось. Таким образом, при раннем СД, в отличие от позднего, снижение отношения альбумин/креатинин при антигипертензивной терапии не предсказывало последующего замедления падения СКФ.

Международных и согласованных критериев гиперфльтрации пока нет. Традиционно гиперфльтрацией считают показатели СКФ, превышающие значение таковой для 95-й перцентили здоровой популяции на величину, соответствующую двум стандартным отклонениям [6].

Такое определение гиперфльтрации по мнению некоторых авторов игнорирует факт, что гиперфльтрация может происходить в одиночном нефроне при в целом сниженной СКФ. Поэтому некоторые исследователи определяют гиперфльтрацию как повышение фильтрационной фракции (ФФ) почечного кровотока. Определение ФФ предусматривает одновременное измерение СКФ и ренального кровотока с помощью инфузии радиоактивно меченого п-аминогиппурата, который удаляется из циркуляции при однократном прохождении через почки за счет гломерулярной фильтрации и секреции в проксимальных канальцах. Полагают, что клиренс п-аминогиппурата отражает ренальный кровоток, но является не точным в случаях тубулярной патологии [7].

В настоящее время для определения гиперфльтрации используют три разных критерия: аномально высокая

гломерулярная фильтрация всей почкой; повышенная фильтрационная фракция; повышенная фильтрация через нефрон [9]. На практике в большинстве исследований значениями гиперфильтрации считают диапазон 125–145 мл/мин/1,73м² [10–11]. У здоровых людей с возрастом показатели СКФ снижаются.

Как правильно измерять гиперфильтрацию

Золотой стандарт точного измерения СКФ – внутривенная инфузия экзогенного маркера, который полностью фильтруется в клубочках, в канальцах не абсорбируется и не секретруется. Однако из-за сложности и высокой стоимости эти методики редко используются даже в научных исследованиях. Наиболее распространенные методы определения СКФ основаны на измерении эндогенного маркера – креатинина: клиренс креатинина или применение формул, учитывающих концентрацию креатинина в крови и антропометрические показатели.

Креатинин, как маркер СКФ имеет определенные недостатки:

- из-за большого функционального резерва почек концентрация креатинина может не изменяться в случаях, когда большая часть почек уже не функционирует;
- при снижении клубочковой фильтрации происходит компенсаторное повышение канальцевой секреции креатинина, в результате чего происходит ложное завышение оценки функции почек;
- при острых изменениях функции почек креатинин недостаточно точно отражает реальную картину до тех пор, пока не достигается некоторая стабилизация состояния почек, что чаще всего происходит через 24–48 ч после первоначального повреждения,
- на ранних стадиях развития ренальной дисфункции в диапазоне СКФ выше 115 мл/мин/1,73 м² (гиперфильтрация) и от 90–40 мл/мин/1,73м² (ранние стадии гипофильтрации) нет пропорциональности между уровнями креатинина и истинными значениями СКФ [24].

Широко распространенная формула для расчета СКФ по креатинину крови (например, MDRD) дает удовлетворительное определение СКФ в диапазоне, характеризующем снижение СКФ от третьей стадии ХБП до терминальных стадий ренальных заболеваний (ТСРЗ), тогда как в диапазоне от 150 до 60 мл/мин/1,73м² пропорциональности между истинными значениями СКФ и уровнями креатинина в крови нет [21–23].

В 2009 г. была опубликована формула СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), имеющая большую точность, чем MDRD, особенно в диапазоне СКФ >60 мл/мин/1,73м². Формула использует значения уровней креатинина в крови, возрастные и этнические

характеристики [25]. В недавно проведенном исследовании при наблюдении пациентов с СД, имевших разную тяжесть альбуминурии и ХБП, сравнивали точность определения СКФ по формулам СКД-ЕРІ и MDRD. При микро- и макроальбуминурии и при тяжелых стадиях ХБП различия в точности значений, полученных обеими формулами найдено не было [26].

Большинство более точных исследований, включающих измерение гиперфильтрации, выполняются с помощью однократной внутривенной инфузии экзогенных маркеров СКФ (инулин, иогексол, иоталамат) и маркеров, содержащих изотопную метку.

Цистатин С – точный маркер СКФ: в диапазоне от гипер- до гипофильтрации. Цистатин С – белок семейства цистатинов (молекулярная масса – 13 kDa), ингибитор цистеиновых протеаз. Белок с постоянной скоростью синтезируется всеми ядросодержащими клетками, имеет 100%-ный клиренс, полностью фильтруется в почках, полностью реабсорбируется и катаболизируется в проксимальных канальцах, канальцами не секретруется. Уровень цистатина С в плазме крови практически не зависит от пола, мышечной массы, возраста (идеальный маркер СКФ для педиатрической и гериатрической популяции). При тубулярных патологиях цистатин С в больших количествах выходит в мочу, в норме в моче практически не обнаруживается.

Таким образом, концентрация цистатина С в крови – маркер гломерулярной дисфункции, наиболее точный эндогенный индикатор СКФ на всем ее диапазоне, уровень цистатина С в моче – маркер тубулярной дисфункции [27–29].

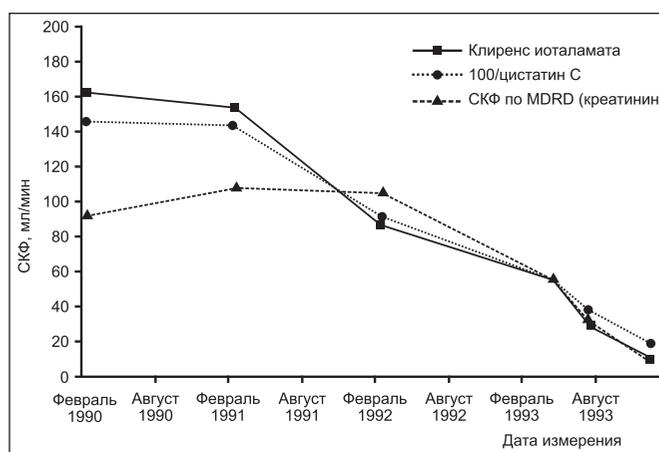


Рисунок 1.

Динамика СКФ у пациентов с СД2, измеренная с помощью клиренса иоталамата, цистатина С и креатинина. Снижение СКФ в диапазоне от гиперфильтрации до нормофильтрации, определяемое по иоталамату и цистатину С, прогнозирует развитие ХПН третьей стадии, измерение СКФ по креатинину такой прогностической способности не имеет [30].

Весьма существенно, что цистатин С – также маркер преклинического заболевания почек, который, независимо от других факторов обуславливает риск клинических заболеваний почек и развития сердечно-сосудистых осложнений [34]. В США измерение цистатина С рекомендуют для рутинного скрининга ренальной дисфункции и связанных с ней ССЗ у всех лиц старше 55 лет [35].

В ходе многочисленных исследований [27–29, 36–38] установлено, что концентрация в крови цистатина С является лучшим маркером СКФ, чем концентрация в крови креатинина или клиренс креатинина, так как позволяет:

- диагностировать самые ранние изменения СКФ: гиперфильтрацию и ранние стадии гипофильтрации;
- быстро отслеживать снижение СКФ при развитии ОПП (острое повреждение почек);
- точно оценивать функцию почек у педиатрических и гериатрических пациентов;
- прогнозировать сердечно-сосудистые и другие осложнения дисфункции почек.

Гиперфильтрация при сахарном диабете

Среди пациентов с СД 1 доля лиц с гиперфильтрацией обычно находится в диапазоне от 40% до 60% [17, 71, 72]. В отдельных исследованиях эта доля составляла 13% [73], 67% [74], 75% [75]. Факторами, связанными с повышенной вероятностью гиперфильтрации при СД1 являются: уровень альбуминурии, длительность заболевания, ранний возраст инициации болезни, пубертатный статус [76]. Определение при СД СКФ путем измерения концентрации цистатина С в крови, в отличие от определения креатинина, точно отражало динамику СКФ при гиперфильтрации, нормофильтрации и гипофильтрации, приближая ее значения к измеренным с помощью экзогенных маркеров [77, 78]. Основной детерминант гиперфильтрации на ранних стадиях СД 1 – гипергликемия. На этих стадиях гиперфильтрация также связана с увеличением размера почек, может быть нормализована с помощью интенсивной терапии инсулином [80].

При использовании как креатинина, так и экзогенных маркеров, гиперфильтрация обнаруживалась примерно у 50% пациентов с впервые диагностированным СД 2 [83–85]. В других исследованиях было обнаружено, что доля лиц с СД 2, имеющих гиперфильтрацию, может составлять 0% [86,87], 6% [88], 35% и 45% [83,89], 62% [90]. Основные факторы, которые привели к такой вариабельности результатов исследований: возраст пациентов, степень гликемического контроля, длительность заболевания, методы определения СКФ [91].

Наиболее точное определение СКФ при СД 2 – оценка цистатина С. Для дискриминации между СД 2 с нормальной

(>80 мл/мин/1,73 м²) и сниженной СКФ (<80 мл/мин/1,73 м²) диагностическая точность определения концентрации цистатина С составляла 90%, креатинина – 77% [93].

Является ли альбуминурия предиктором нефропатии?

Общепринято, что предиктором развития тяжелых ДН считается микроальбуминурия (скорость экскреции альбумина в мочу – СЭА – 20–200 мкг/мин или 30–300 мг/сутки). Такой вывод был сделан на основе исследований, проведенных в начале восьмидесятых [94–96]. В недавних широкомасштабных исследованиях показано, что для большинства (52%) микроальбуминурических пациентов с СД 1 характерен динамический процесс, названный «неустойчивой микроальбуминурией» (intermittent microalbuminuria) [104], при котором спонтанная ремиссия происходит приблизительно в 50% случаев [100, 101]. Таким образом, микроальбуминурия не обязательно ведет к протеинурии и поздним стадиям ХБП. Более того, прогрессирование тяжелой нефропатии также может происходить без протеинурии. Микроальбуминурия не всегда предсказывает развитие протеинурии, а снижение ренальной функции (согласно падению СКФ) не обязательно связано с развитием альбуминурии. Это означает, что для корректной и своевременной диагностики ХБП показатели СКФ, микроальбумин и протеинурия должны регулярно измеряться как комплекс независимых друг от друга диагностических маркеров [110].

Снижение СКФ и повышение альбуминурии – отдельные процессы, по крайней мере, на ранней стадии нефропатии. Еще в 1984 г в результате обследования пациентов с СД 1 предположено, что на ранних стадиях развития диабетической нефропатии снижение СКФ и повышение СЭА – отдельные процессы, которые становятся более связанными на поздних стадиях ее прогрессирования [96]. В ходе последующего проспективного исследования обнаружено, что цистатин С и микроальбуминурия – независимые факторы риска ХБП третьей стадии, которые могут применяться для скрининга лиц, такой риск имеющих [111]. Недавнее исследование, основанное на определении СКФ с помощью цистатина С, показало: снижение ренальной функции при СД 1 у трети пациентов происходит до развития альбуминурии [113].

Результаты измерения СКФ с использованием радиоактивно меченых экзогенных маркеров показали, что у 25% пациентов с СД 2 и нормоальбуминурией имеется развитие ХБП [114]. Полагают, что ранее снижение СКФ часто происходит до начала микроальбуминурии, но ухудшение ренальной функции, предсказывающее ТСРЗ, зависит от прогрессирования макроальбуминурии [115]. Отсутствие согласованности между значениями СЭА и СКФ делает

необходимым поиск новых маркеров, которые выявляли бы лиц с диабетом, имеющих риск снижения СКФ независимо от прогрессирующего повышения СЭА. Поэтому «СЭА и СКФ должны измеряться вместе, как независимые друг от друга и взаимно не заменимые маркеры ДН» [116].

Ранняя тубулярная дисфункция ускоряет прогрессирование диабетической нефропатии

Многочисленно показано, что в развитии ДН принимают участие как гломерулярные, так и тубулоинтерстициальные повреждения [117]. У пациентов с СД 2 и нормоальбуминурией уровни цистатина С в сыворотке крови и в моче при СКФ ≥ 60 (мл/мин/1,73 м²) были выше, чем при СКФ > 60 , что, как полагают авторы, вызвано развитием тубулярных нарушений еще до манифестации гломерулярной патологии. Предполагается, что при СД 2 «уровни цистатина С в сыворотке крови и в моче связаны с субклиническим тубулярным повреждением и могут быть ранними маркерами гломерулярной и тубулярной патологии, предшествующей альбуминурии» [118]. В другом исследовании при наблюдении пациентов с СД 2 установлено, что уровни цистатина С в моче и концентрация белков мочи, не относящихся к альбумину, могут быть предикторами прогрессирования ДН при СД 2 [119].

Гиперфльтрация и ХБП

Впервые связь между уровнем исходной гиперфльтрации и последующим повышением СЭА и падением СКФ была обнаружена в 80-х гг [87, 96]. В недавнем проспективном исследовании установлено, что у пациентов с гипертензией I стадии величина СКФ является сильным и независимым предиктором альбуминурии. В проспективном исследовании когорты лиц, у которых СД 1 был диагностирован в детстве, показано, что гиперфльтрация – сильный фактор риска развития умеренной ренальной дисфункции, но не нефропатии [126].

В трех независимых исследованиях [76, 96, 127] показано, что исходный уровень гиперфльтрации связан с повышенным риском последующего прогрессирования ХПН. Показательны результаты мета-анализа, включившего наблюдение 780 пациентов с СД 1 в 12 разных исследованиях. У 130 пациентов в течение 11,2 лет развилась нефропатия, при этом исходный уровень гиперфльтрации был связан с риском прогрессирования к микроальбуминурии. Различия значений СКФ между группами с исходной гипер- и нормоальбуминурией составляла 13,8 мл/мин/1,73 м². Авторы полагают, что: а) гиперфльтрация – это обычная патология, связанная с СД1, в особенности, при плохом гликемическом контроле, и б) гиперфльтрация связана с серьезным повышением риска развития микроальбуми-

нурии [129]. Однако при наблюдении в течение 15 лет 426 пациентов с СД 1 и исходной нормоальбуминурией гиперфльтрация, обнаруженная у 24% индивидов, не была связана с риском развития микроальбуминурии [130].

Несовпадения результатов исследований, касающихся связи гиперфльтрации и альбуминурии при СД обоих типов могут быть обусловлены использованием разных критериев микроальбуминурии. По согласованным критериям, микроальбуминурия имеет место, если два из трех измерений показывают СЭА с мочой > 20 мкг/мин [131]. Однако недавние исследования показали, что такой критерий не гарантирует действительного выявления и мониторинга микроальбуминурии при СД 1 в течение длительного времени. При использовании стандартного критерия микроальбуминурии ее спонтанная регрессия происходит у 35-64% пациентов [132].

Мета-анализ результатов 10 исследований показывает – исходная гиперфльтрация повышает риск развития микроальбуминурии и макроальбуминурии в два раза [59, 75]. В недавнем исследовании выявлено, что гиперфльтрация – сильный и независимый фактор риска ускоренной утраты ренальных функций и прогрессирования нефропатии при СД 2 [133]. Имеющиеся в настоящее время данные позволяют полагать, что при исходной гиперфльтрации падение СКФ при развитии нефропатии происходит более резко, чем при исходной нормоальбуминурии; после начала терапии инсулином гиперфльтрация быстро снижается. В целом, клубочковая гиперфльтрация повышает риск развития последующих ренальных нарушений, сильный предиктор быстрого снижения СКФ.

Гиперфльтрация: нефромегалия и ультраструктурные нарушения почек

У молодых пациентов с СД 1 (средняя длительность заболевания 4,9 года) и с гиперфльтрацией, вес почек (с поправками на поверхность тела) повышен на 22% [80], при этом показатель СКФ в расчете на грамм веса почек был одинаковым как у больных диабетом, так и в контрольной группе. При наблюдении взрослых пациентов с СД1 обнаружилось, что нефромегалия связана с микроальбуминурией [136]. В недавнем исследовании выявлено, что у лиц с длительным СД и СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² риск развития нефропатии значительно повышен по сравнению с пациентами, имеющими нормальный размер почек [40]. Пациенты с гиперфльтрацией предрасположены к быстрому развитию альбуминурии и прогрессированию к ТСРЗ и имеют увеличенный объем почек и более быстрое падение СКФ после гиперфльтрации [75].

При обследовании преимущественно нормоальбуминурических пациентов с СД 1 (возраст от 13 до 25 лет)

наиболее значимая зависимость выявлена между гиперфильтрацией, толщиной базальной мембраны и значениями HbA_{1c}, измеренными до биопсии [142]. Аналогичные результаты были получены и при наблюдении детей и взрослых с СД 1, имевших в первые два года СКФ 142 ± 28 мл/мин/1,73 м² и ультраструктурные нарушения базальной мембраны [143]. При СД 1 гиперфильтрация и увеличенный размер базальных клубочковых мембран предсказывали развитие микроальбуминурии (наблюдение 5 лет) [132]. Можно полагать, что при диабете гипергликемия и гиперфильтрация связаны с ультраструктурными повреждениями почек.

Механизмы гиперфильтрации

Механизмы развития гиперфильтрации могут включать гиперфильтрацию на уровне одиночных нефронов, на уровне всей почки и на уровне оставшейся функционирующей части почек после снижения активности ее поврежденной части [3, 144]. Исследования, проведенные в начале восьмидесятых на лабораторных животных, показали, что гемодинамические, а не метаболические нарушения приводят к диабетической гломерулопатии [145, 146]. Полагают, что на ранних стадиях диабетической нефропатии гиперфильтрация на уровне всей почки отражает генерализованное повышение фильтрации в одиночных нефронах. На поздних стадиях деградация все большего количества нефронов ведет к гиперфильтрации части нефронов, оставшихся еще не поврежденными [147].

Высказано предположение, что концепция единственного патогенетического фактора не достаточна для того, чтобы объяснить инициацию резкого падения ренальной функции только гиперфильтрацией. Скорее всего, оно вызывается множественными факторами, в связи с чем была сформулирована т.н. многоударная гипотеза (multi-HIT) гиперфильтрации. Такими факторами могут быть: пожилой возраст, ожирение, генетическая предрасположенность, диабет, гипертензия, снижение количества нефронов, высокий уровень экскреции альбумина с мочой, и др. [149, 150].

Факторы, снижающие гиперфильтрацию

Самый важный фактор, определяющий наличие гиперфильтрации при СД 1 – неконтролируемая гипергликемия. Раннее снижение гипергликемии с помощью инсулина может нормализовать СКФ [80]. Более того, даже после 12 лет жизни с СД 1, длительная интенсивная терапия может нормализовать гиперфильтрацию [81]. Существенно, что при СД 1 интенсивный контроль гипергликемии снижает не только гиперфильтрацию, но и риск развития микроальбуминурии и макроальбуминурии, снижает значения дельты

СКФ [160, 161]. Проспективные исследования показали, что ранний и интенсивный контроль глюкозы значительно снижает риск падения СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² [162].

При СД 2 интенсивный гликемический контроль снижает риск микроальбуминурии, но не оказывает терапевтического действия на прогрессирование СКФ [163–165]. Росиглитазон (Rosiglitazone) (препарат, повышающий чувствительность к инсулину) у пациентов с ранним СД 2 снижает гиперфильтрацию, улучшает биодоступность NO [167].

Антигипертензивная терапия с помощью ингибиторов РААС замедляет скорость падения СКФ, прекращение такой терапии возвращает СКФ к уровню до начала лечения [169]. Наибольшее замедление падения СКФ при антигипертензивной терапии происходит преимущественно на ранних стадиях развития нефропатии, при этом как у пациентов с СД, так и у пациентов без такового. Это весьма убедительно показал мета-анализ 12 клинических исследований, включавших 1102 пациента с почечной недостаточностью, имевших или не имевших СД, систолическую сердечную недостаточность (наблюдение 3 года) [171]. Полагают, что быстрое снижение падения СКФ на начальной стадии терапии вызывается действием ингибитора ангиотензин-превращающего фермента на гемодинамику, а замедление снижения СКФ на втором этапе – действием препарата, на этой стадии замедляющим прогрессирование нефропатии [170]. Прекращение антигипертензивной терапии может возвращать пациентов с СД 2 с уже достигнутой нормальбуминурии к микроальбуминурии [174].

Диабетическая нефропатия в трех измерениях

Согласно текущим рекомендациям, низкая СКФ и наличие микроальбуминурии или протеинурии считают маркерами ренальной дисфункции. Хотя в настоящее время и полагают, что микроальбуминурия играет фундаментальную роль в развитии диабетической нефропатии, высокая встречаемость случаев ремиссии микроальбуминурии и низкий риск ее прогрессирования указывают, что микроальбуминурия больше не может рассматриваться как независимый предиктивный маркер поздних стадий ХБП [186]. Именно гиперфильтрация – самая ранняя и потенциально обратимая стадия нефропатии, поэтому и выказывается точка зрения, что «выявление гиперфильтрации среди лиц с предиабетом и прегипертензией может быть решающим для назначения превентивных мероприятий» [186]. Таким образом, наиболее точным алгоритмом диагностики ренальной дисфункции может быть регулярное определение не двух, как ранее, маркеров – микро/макроальбумин и креатинин, а трех – микро/макроальбумин, креатинин, цистатин С [195].*

* Список литературы находится в редакции