

УДК 616.61-008.1-06.12]-07(045)

## МАРКЕРЫ СОСТОЯНИЯ ПОЧЕЧНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Волков А.С., Нестеренко О.В., Шевченко О.В., Протопопов А.А., Бородулин В.Б.

*ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия*

Представлен обзор современной научной литературы, посвященной изучению состояния почек при кардиальной патологии. Дано представление о кардиоренальном континууме как о непрерывной цепи изменений от факторов риска (АГ, СД и др.) до развития терминальной ХПН и гибели больного. Согласно рекомендациям NKF (National Kidney Foundation) скорость клубочковой фильтрации (СКФ) является лучшим универсальным показателем уровня фильтрационной функции почек. Однако при определении СКФ традиционным способом по креатинину возникают проблемы, связанные с недостаточной точностью такого способа. По сравнению с креатинином повышение цисС происходит более быстро в диапазоне СКФ от 70 до 40 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Уровень сывороточного цисС коррелирует с тяжестью ССЗ и АГ, а rСКФцисС может применяться в качестве более чувствительного метода, чем клиренс креатинина, для прогнозирования микроальбуминурии (МАУ) и гиперфильтрации.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, креатинин, цистатин С.

## CONDITION MARKERS OF RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH CARDIAC DISEASES

Volkov A.S., Nesterenko O.V., Shevchenko O.V., Protopopov A.A., Borodulin V.B.

*Saratov State Medical University n.a. V.I.Rasumovsky, Saratov, Russia*

The review of the current scientific literature on the study of the state of the kidneys in cardiac pathology. Given the understanding of the cardiorenal continuum as a continuous chain of changes of risk factors (hypertension, diabetes, etc.) to the development of terminal renal failure and death of the patient. According to the recommendations of the NKF (National Kidney Foundation) glomerular filtration rate (GFR) is the best indicator of a universal filtration function of the kidney. However, when determining GFR conventional manner creatinine problems associated with insufficient accuracy of this method. Compared with creatinine increase CysC occurs more rapidly in the range of GFR of 70 to 40 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Serum levels correlate with the severity of CysC CVD and hypertension, and rSKFCysC can be used as a more sensitive method than the creatinine clearance for the prediction of microalbuminuria (MAU) and reverse osmosis.

Keywords: chronic kidney disease, creatinine, cystatin C.

**Введение.** Встречаемое в специальной литературе выражение «клинически молчащий орган» (англ. «clinically silent organ») в значительной мере применимо к почкам. Долгое время после воздействия повреждающего фактора и начала развития патологического процесса отсутствуют симптомы и клинические признаки болезни почек. С другой стороны, сами почки не продуцируют маркеров клубочковых функций, оценка которых является одной из важнейших при почечной патологии. Хронические болезни почек (ХБП) удваивают риск развития ишемической болезни сердца и мозга и ранней смерти у взрослых пациентов молодого и среднего возраста и являются установленным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей [8; 19].

**Целью** научного обзора является обоснование использования цистатина С для более корректного подсчета скорости клубочковой фильтрации у больных с кардиальной патологией.

**Материалы и методы исследования.** Изучена современная русскоязычная и международная литература.

**Результаты** многочисленных исследований последних лет подтвердили тесную взаимосвязь болезней сердечно-сосудистой системы и почечной патологии, их взаимовлияние, взаимоусиление и развитие осложнений. Это нашло отражение в таких понятиях, как кардиоренальный континуум (КРК) и кардио-ренальный синдром (КРС) [2]. В настоящее время общепризнана теория единого сердечно-сосудистого континуума, выдвинутая в 1991 году Dzau V. и Braunwald E. Сердечно-сосудистый континуум представляет собой развитие патологического процесса от факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемии и сахарный диабет (СД), способствующих развитию атеросклероза коронарных артерий и ишемической болезни сердца (ИБС), к ремоделированию миокарда, развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) и в конечном итоге к гибели больного. АГ и гипертоническое поражение сердца с развитием систолической дисфункции левого желудочка, увеличивающие вероятность ишемических и аритмических событий, играют ключевую роль в «гипертоническом каскаде» сердечно-сосудистого континуума. Сформулирована также концепция почечного, или ренального, континуума как непрерывной цепи изменений от факторов риска (АГ, СД и др.) до развития терминальной ХПН и гибели больного [3; 4].

Изучение взаимосвязи АГ и почек продолжается более 150 лет. В начале XIX века R. Bright (1831) впервые продемонстрировал важную роль почек в развитии АГ. В 1856 Т. Ludwig, сопоставив высокую частоту сочетания АГ и хронической Брайтовой болезни, высказал мнение о роли почек в патогенезе АГ. Позднее F. Volhard исследовал первичное поражение сосудов почек в развитии АГ и нефросклероза. И уже в 1940 г. в монографии «Артериальное давление и почки» F. Volhard представил связь между почками и АГ в виде порочного круга, в котором почки были одновременно и причиной АГ, и органом-мишенью. В последние годы опубликован целый ряд работ, подтверждающих отчетливую параллель между формированием и прогрессированием коронарного и некоронарного атеросклероза и гломерулосклероза с повышением риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений [1; 5; 6]. Согласно рекомендациям NKF (National Kidney Foundation) скорость клубочковой фильтрации (СКФ) является лучшим универсальным показателем уровня фильтрационной функции почек [9; 11]. Главным критерием ХБП является снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, обнаруживаемое в течение более 3-х месяцев. Согласно значениям СКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) предложена классификация ХБП на пять стадий:

**Table 10. Stages of Chronic Kidney Disease**

Stage	Description	GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )
1	Kidney damage with normal or ↑ GFR	≥90
2	Kidney damage with mild ↓ GFR	60–89
3	Moderate ↓ GFR	30–59
4	Severe ↓ GFR	15–29
5	Kidney failure	<15 (or dialysis)

Chronic kidney disease is defined as either kidney damage or GFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for ≥3 months. Kidney damage is defined as pathologic abnormalities or markers of damage, including abnormalities in blood or urine tests or imaging studies.

ХБП I: поражение почек с нормальной или повышенной СКФ (90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Хронической почечной недостаточности нет;

ХБП II: поражение почек с умеренным снижением СКФ (60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Начальная стадия ХПН.

ХБП III: поражение почек со средней степенью снижения СКФ (30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). ХПН компенсированная.

ХБП IV: поражение почек со значительной степенью снижения СКФ (15-29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). ХПН декомпенсированная (не компенсируется).

ХБП V: поражение почек с терминальной ХПН (< 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Приведённая классификация ХБП представляет собой систему оценки степени выраженности изменений фильтрационной функции почек на основании расчётной величины рСКФ, как суррогатного фактора риска в развитии терминальной почечной недостаточности и ССЗ при ХБП. Эта градационная система основана на выработанных в большей мере эмпирически жёстких интервалах СКФ.

Самые доступные и распространённые методы определения СКФ основаны на измерении уровня эндогенного маркера креатинина в сыворотке крови с применением уравнения Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault), а также полного и сокращённого варианта уравнения MDRD с учётом пола, возраста и расы (Modification of Dietin Renal Disease). Для вычисления СКФ по полной формуле необходимо дополнительно вводить в формулу содержание альбумина и азота мочевины в сыворотке крови пациента. Эти методы названы расчётными (оцениваемыми) – рСКФ (eGFR – estimatedGFR). Сокращённая формула MDRD учитывает только возраст, пол и расу:  $\text{pСКФ} = 186 \times (\text{креатинин сыворотки, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{0,203}$ . Для женщин результат умножают на 0,742, для лиц негроидной расы результат умножают на 1,210. рСКФ, рассчитанная по формуле MDRD, хоть и допускает определённую неточность для оценки функции почек у пациентов с ССЗ, но является независимым предиктором летального исхода у больных с дисфункцией левого желудочка.

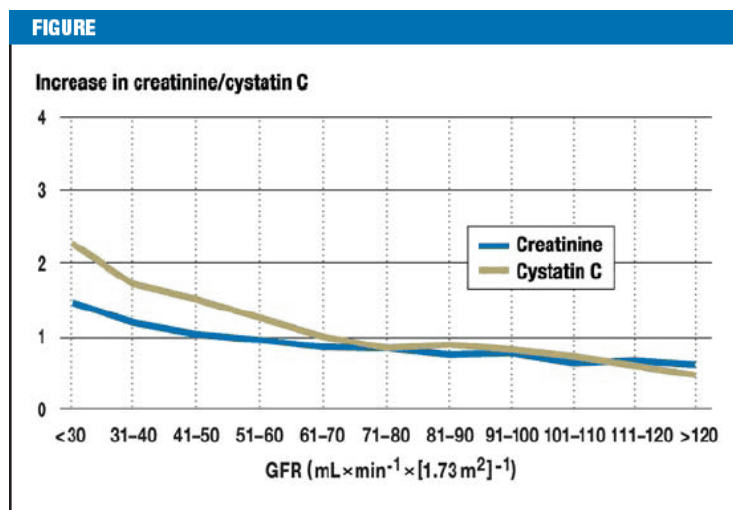
Значения  $\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ , вычисленные по формуле MDRD, считаются патологическими. Применение формулы MDRD предполагает разброс значений  $\text{pСКФ}$  от 42 до 78  $\text{мл/мин/1,73 м}^2$  при среднем значении 60  $\text{мл/мин/1,73 м}^2$ , что является показанием к повторению определения СКФ через 3 месяца. Методы, использующие экзогенные маркеры, более точно оценивают СКФ в диапазоне  $>60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ , чем  $\text{pСКФ}$ . После снижения СКФ  $<60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  результаты  $\text{pСКФ}$  коррелируют с тяжестью ХБП.

При оценке  $\text{pСКФ}$ , рассчитанной по MDRD, следует учитывать следующее:

- 1) метод Яффе с пикриновой кислотой для определения креатинина сам по себе низкочувствителен и малоспецифичен и нуждается в стандартизации;
- 2) значения  $\text{pСКФ}$  могут быть завышены у пациентов с ХБП в 6% случаев;
- 3) обнаружено занижение  $\text{pСКФ}$  в 29% случаев у лиц без ХБП;
- 4) показатели  $\text{pСКФ}$  находятся в диапазоне  $\pm 30\%$  от  $\text{iСКФ}$  у 90% пациентов;
- 5) более достоверные результаты  $\text{pСКФ}$ , вычисленной по формуле MDRD, получены у пациентов на 4 и 5 стадиях ХБП, у больных с подтверждённой 2-3 стадией метод даёт завышение стадии и должно оцениваться критически при мониторинге ХБП [9; 15].

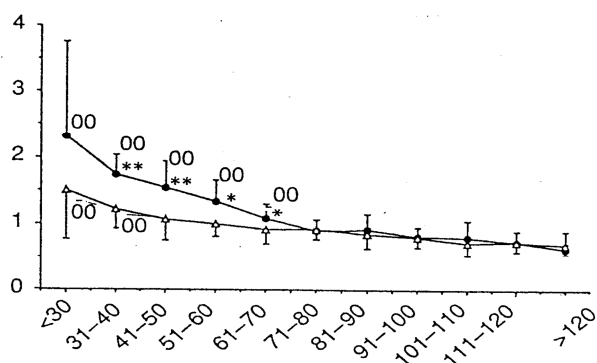
Достаточно давно было установлено, что концентрация сывороточного креатинина при ХБП повышается только на 30-50% от его теоретического уровня, который соответствует измеряемым значениям  $\text{iСКФ}$  («золотой стандарт»), так как от 16 до 66% креатинина удаляется за счет внеклубочковых механизмов - канальцевой секреции креатинина и его элиминации в кишечнике, которые достигают максимума при снижении СКФ до 15  $\text{мл/мин/1,73 м}^2$ .

**Использование цистатина С в качестве маркера ХБП.** Сравнение сывороточных уровней белка цистатина С, идентифицированного в моче и спинно-мозговой жидкости в 1979 году, с  $\text{iСКФ}$  («золотой стандарт») дали основания считать этот маркер достаточно точным для определения СКФ и предложить формулу расчёта  $\text{pСКФ}$  по уровню  $\text{цисС}$ [7].



Proportional increase in serum creatinine (blue) and serum cystatin C (yellow) with decreasing glomerular filtration rate (GFR)

Ещё в 1995 году было показано, что по сравнению с креатинином повышение  $\text{цисС}$  происходит более быстро в диапазоне СКФ от 70 до 40  $\text{мл/мин/1,73 м}^2$ [12].



В метаанализе продемонстрирована более высокая корреляция уровня цисС с СКФ ( $r=0,92$ ), чем уровня креатинина ( $r=0,74$ ), значения AUCROC для креатинина составили 0,84, а для цисС 0,93. Это позволило сделать вывод, что цисС более, чем креатинин, близок к значениям иСКФ, полученным при исследованиях с экзогенными маркерами

(«золотой стандарт»). Авторы считают, что уровень цисС является равным и даже превосходящим креатинин показателем для оценки рСКФ, особенно у детей, пожилых и пациентов с мышечным истощением [12]. В исследовании показана хорошая корреляция оценки рСКФ по цисС в сравнении с «золотым стандартом» по  $^{51}\text{Cr}$ ЭДТА, формулами Кокрофта-Голта и MDRD. Определение рСКФ<sub>цисС</sub> в динамике более точно, чем рСКФ, полученные по формулам MDRD (91,6% против 84,1% соответственно) и Кокрофт-Голта (91,6% против 88,3%), предсказывали снижение СКФ. Те же авторы в более поздней работе добавили в сравнительное исследование уравнение СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation) и две формулы для рСКФ с использованием сывороточного цисС – упрощённую  $\text{pСКФ}_{\text{цисС}} = 100/\text{цисС}$  и собственную  $\text{pСКФ}_{\text{цисС}} = 90,63 \times \text{цисС}(-1,192)$ . Сделан вывод, что формулы рСКФ<sub>цисС</sub> дают более надёжные результаты, чем СКФ, рассчитанная по креатинину. Результаты двух метаанализов показывают, что в так называемой слепой зоне креатинина, при СКФ 60-79 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, определение цисС превосходит креатинин для диагностики ренальных нарушений [13].

В проспективном исследовании представлены результаты наблюдения 4380 пожилых людей (средний возраст 72 +/- 5), которым определяли рСКФ по уровням креатинина и цистатина С в начале наблюдения, через 3 и 7 лет. Среднее ежегодное снижение рСКФ<sub>цис</sub> составило 1,8 +/- 2,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у 25% обследованных и было выше рСКФ<sub>кр</sub> (0,4 +/- 3,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у 16% лиц). Отсутствовавшая в начале исследования ХБП, на 7 году была обнаружена по результатам рСКФ<sub>кр</sub> у 10% испытуемых (n = 263) и у 19% наблюдаемых (n = 544) при определении рСКФ<sub>цис</sub>. Сделан вывод, что рСКФ<sub>цис</sub> обнаруживает снижение функции почек в 4 раза и позволяет выявить ХБП в 2 раза чаще, чем рСКФ<sub>кр</sub> [16].

Полученные в соответствии с программой NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) результаты определения цисС у 2990 участников старше 40 лет с нормальной рСКФ по MDRD дали возможность авторам сделать вывод, что цисС является альтернативным креатинину предиктором функции почек, достаточно тесно связанным с долгосрочным прогнозом летальности от ССЗ и даже в отсутствие таковых в общей популяции с нормальной функцией почек [23]. Авторы обследовали 32 ребёнка, перенёсших

одностороннюю нефрэктомиию по поводу нефробластомы (опухоль Вильмса) в сочетании с химио- и лучевой терапией. Показана более высокая корреляция уровня цистатина С ( $r=0.51$ ), как показателя СКФ, с иСКФ по 99Тс-ДТПА (99Тс-диэтилентриаминпентауксусная кислота), против формулы Шварца, применяемой для оценки СКФ у детей[22].

Многочисленными исследованиями показано, что уровень сывороточного цисС коррелирует с тяжестью ССЗ и АГ, а рСКФцисС может применяться в качестве более чувствительного метода, чем клиренс креатинина, для прогнозирования микроальбуминурии (МАУ) и гиперфилтрации у больных с АГ[6]. Преклиническая болезнь почек (ПБП, *preclinical kidney disease*) - состояние без клинических заболеваний почек, при котором скорость клубочковой фильтрации по креатинину  $> 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, но уровень сывороточного цистатина С  $\geq 1,0$  мг/мл. ПБП независимо от других факторов обуславливает: риск развития клинических заболеваний почек и сердечно-сосудистых осложнений[17].

Всё большее признание получает факт, что раннее снижение СКФ является важным признаком ДН, а снижение СКФ обычно происходит раньше развития макроальбуминурии и даже наблюдается у пациентов с нормоальбуминурией. Авторы также делают вывод, что «наиболее оптимальный метод для точной оценки раннего снижения СКФ, от нормальных до субнормальных уровней, еще предстоит определить. Как и установить маркеры повышенного риска развития раннего снижения СКФ, помимо альбуминурии»[14; 15].

Отсутствие чёткой взаимосвязи между иСКФ и уровнями сывороточного креатинина и занижение рСКФ, рассчитанной по формуле MDRD у больных СД II в сравнении с истинной СКФ в диапазоне от 150 до 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> приводит к необходимости поиска более точных маркеров СКФ в диапазоне  $> 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Определение раннего снижения рСКФ при СД 2 оказывается более точным при применении формулы СКD–EP1, чем MDRD, но есть данные, что при СД СКD–EP1 менее применима, чем MDRD. Обе формулы занижают СКФ при гиперфилтрации (ГФ), когда СКФ  $>130$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Достаточно давно были описаны ранние изменения клубочковой гемодинамики в начале развития ДН, сопровождающиеся ГФ с последующим ускоренным падением функции почек. Повышение СКФ было предложено рассматривать в качестве самого раннего маркера ХБП. А предположение о ГФ, как о возможном механизме последующего развития дисфункции почек и важном элементе в оценке этого процесса, было высказано ещё раньше. Состояние ГФ определяют при обнаружении уровней СКФ от 125 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> до 145 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> или показатели СКФ  $> 2$  SD нормальной СКФ [18; 19].

**Выводы и заключение.** Таким образом, концепция кардиоренального континуума предусматривает мониторинг состояния почечных функций для своевременной диетической и лекарственной коррекции. Наиболее чувствительным и информативным методом, по

мнению большинства исследователей, является подсчет СКФ. Наиболее часто в качестве маркера для расчетной СКФ в настоящее время используется креатинин. Однако, по мнению многих авторов, он не является безусловно точным [21]. В течение последних лет ведется активный поиск более чувствительных и специфичных маркеров. В качестве последнего несколькими исследователями независимо друг от друга был признан цистатин С, при этом наибольшая точность в оценке состояния клубочковых функций и прогностическая значимость достигается при одновременном изучении уровней креатинина и цистатина С.

### Список литературы

1. Есаян А.М. Эссенциальная гипертензия с нефропатией. Насколько это актуально в наши дни? // Нефрология. – 2008. – Т. 12. – №2. – С.22-25.
2. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // Терапевтический архив. – 2004.–№ 6. – С. 39-46.
3. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. – 2005. –Т. 9. –№3. –С. 7-15.
4. Anavekar N.S., Pfeffer M.A. Cardiovascular risk in chronic kidney disease // Kidney Int. – 2004. –№ 66. – P.1-15.
5. Azevedo M.J., Gross J.L. Follow-up of glomerular hyperfiltration in normoalbuminuric type 1 (insulin-dependent) diabetic patients // Diabetologia. – 1991. – № 34.–P. 611-614.
6. Chiarelli F, Verrotti A, Morgese G. Glomerular hyperfiltration increases the risk of developing microalbuminuria in diabetic children // Pediatr Nephrol. – 1995. – Vol.9(154).–P.8-11.
7. Conti M., Moutereau S., Zater M. et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction // Clin. Chem. Lab. Med. — 2006. — Vol. 44 (3). — P. 288–291.
8. Go A., Cherow G., Fan D., Mc.Culloch C.E., Hsu C.Y. Chronic kidney disease and the risks of death and cardiovascular events and hospitalization // N Engl J Med. – 2004. – № 351.– P. 1296–1305.
9. Jones S.L., Wiseman M.J., Viberti G.C. Glomerular hyperfiltration as a risk factor for diabetic nephropathy: five-year report of a prospective study // Diabetologia. – 1991. –№34. –P.59–60.
10. Kanno A., Kikuya M., Ohkubo T., Hashimoto T. et al. Pre-hypertension as a significant predictor of chronic kidney disease in a general population: the Ohasama // Study. Nephrol Dial Transplant.–2012. – № 27(8). –P. 218-23.

11. Lervang H.H., Jensen S., Brochner-Mortensen J., et al. Early glomerular hyperfiltration and the development of late nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus//Diabetologia.– 1988. –№ 31. –P.723–729.
12. Lipsey M., Furebring M., Rubertsson S., Larsson A. Significant differences when using creatinine, modification of diet in renal disease, or cystatin C for estimating glomerular filtration rate in ICU patients//Upsala J. Med Sci.– 2011. – № 116. – P. 39–46.
13. Maahs D.M., Jalal D., McFann K, et al. Systematic shifts in cystatin C between 2006 and 2010//Clin J Am SocNephrol. – 2011. –№ 6. – P.1952–1955.
14. Mogensen C.E. Early glomerular hyperfiltration in insulindependent diabetics and late nephropathy//Scand J Clin Lab Invest. – 1986. – №46. – P.201–206.
15. Okada R., Yasuda Y., Tsushita K. et al. Glomerular hyperfiltration in prediabetes and prehypertension//Nephrol Dial Transplant.– 2012. –Vol.27(5). – P. 1821-1825.
16. Peralta C.A., Katz R., Sarnak M.J., Ix J.H., Fried L.F. et al. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications// J Am SocNephrol. – 2011. – № 22. – P. 147-155.
17. Peralta C.A., Shlipak M.G., Judd S et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality// JAMA. – 2011. –Vol.305(15). – P. 1545-1552.
18. Rosolowsky E.T., Niewczas M.A., Ficociello L.H., Perkins B.A. et al. Between hyperfiltration and impairment: demystifying early renal functional changes in diabetic nephropathy// Diabetes Res ClinPract.– 2008. – № 82 (suppl. 1). –P.46-53.
19. Rudberg S., Persson B., Dahlquist G., Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy – an 8-year prospective study// Kidney Int. – 1992. –№41. –P.822–828.
20. White C.A., Rule A.D., Collier C.P. et al. The impact of interlaboratory differences in cystatin C assay measurement on glomerular filtration rate estimation//Clin J Am SocNephrol. – 2011. –№6. –P.2150–2156.
21. Yip J.W., Jones S.L., Wiseman M.J. et al. Glomerular hyperfiltration in the prediction of nephropathy in IDDM: a 10-year follow-up study// Diabetes.– 1996. –№45. –P.1729–1733.
22. Zerbini G., Bonfanti R., Meschi F. et al. Persistent renal hypertrophy and faster decline of glomerular filtration rate precede the development of microalbuminuria in type 1 diabetes// Diabetes. – 2006. –№55. –P.2620–2625.
23. Zahran A., El-Husseini A., Shoker A. Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtration rate? A literature review//Am J Nephrol.– 2007.– Vol.27(2).– P.197-205.

**Рецензенты:**



Горемыкин В.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России, г.Саратов.

Болотова Н.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России, г.Саратов.