

УДК 616.43;616-008.9;

*Е.С. Кузнецова, С.Г. Кузнецов, В.В. Шухтин, Л.М. Бобрик, А.И. Гоженко***СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОЧЕЧНОГО РЕЗЕРВА
У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА**

ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины», г.Одесса

Резюме. У 40 инсулинзависимых пациентов, 14 мужчин (35 %) и 26 женщин (65 %), в возрасте от 39 - 76 лет, с сахарным диабетом 2-го типа установлено развитие хронической болезни почек 1-3-ей стадии на основании данных о наличии мочевого синдрома, главным образом, альбуминурии (50 %), гиперкреатинемии (30%) и снижении скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин (37,5%).

Для определения состояния функционального почечного резерва использовалась методика расчёта по данным водно-солевой нагрузки с использованием 0,5 % NaCl в объеме 0,5 мл/кг массы тела. При этом установлено, что у большинства больных (92,5 %) функциональный почеч-

ный резерв находился в пределах нормы и даже превышая её, в среднем составляя 178,5±8,9 %.

Величина функционального почечного резерва не зависела от показателей альбуминурии, глюкозурии, концентрации HbA_{1c} и гиперкреатинемии. На основании этого было сделано заключение о том, что у больных с сахарным диабетом в почках функционируют повреждённые нефроны, однако уменьшение их количества в этот период заболевания ещё не происходит.

Ключевые слова: функциональный почечный резерв, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурия, гликозилированный гемоглобин HbA_{1c}, сахарный диабет 2-го типа.

Введение. В настоящее время хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой большую проблему, приводящую к инвалидности и смертности, особенно больных с сахарным диабетом (СД) и гипертензией, у которых повышенное артериальное давление и гипергликемия являются одновременно факторами развития и прогрессирования ХБП, ускоряя нежелательный клинический исход. Артериальная гипертензия вместе с нарастающей микроальбуминурией (МАУ) и протеинурией являются факторами прогрессирующего поражения почек и развития ХПН у больных с сахарным диабетом [5, 9, 12, 13].

Вместе с тем, выраженность почечных повреждений тесно ассоциирована с кардиоваскулярной патологией: даже умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или появление сравнительно небольшой протеинурии/альбуминурии связано с нарастанием риска развития кардиоваскулярных заболеваний и сопровождается повышением уровня общей смертности. В то же время, патология сердечно-сосудистой системы в свою очередь отрицательно влияет на функциональное состояние почек. Результаты одного из метаанализов дали основания полагать, что величина СКФ уменьшается на 0,18 мл/мин/1,73м²/мес. на каждые 10 мм рт. ст. уменьшения среднего артериального давления [10]. Поэтому терапевтические подходы, направленные на коррекцию гипертензии при ХБП, служат важным средством кардио- и ренопротекции [14].

Учитывая то, что трансплантацию почек позволить себе могут лишь единицы, больные с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) обречены на неминуемую смерть, отсрочивая её перитонеальным диализом и/или гемодиализом, что является очень дорогим и временным методом лечения, резко снижающим качество жизни пациента и обладающим рядом побочных действий [7]. Поэтому предупреждение

развития далеко зашедших стадий с исходом в ХПН диабетической нефропатии является крайне важным и актуальным направлением [6]. Следовательно, прогрессирование сахарного диабета сопровождается взаимоотношением патологии вследствие отрицательного взаимодействия сердечно-сосудистой патологии и почек.

В последние годы для мониторинга развития и прогрессирования ХБП у больных с СД, помимо контроля гликемии и артериальной гипертензии (АГ), кроме классических методов исследования почек (определения СКФ, выраженности мочевого синдрома, в особенности альбуминурии и уровня креатинина плазмы крови) в медицинской практике используется метод определения функционального почечного резерва (ФПР) [2, 3, 4, 8]. Этот метод позволяет выявлять функциональные нарушения в почках при ХБП, в особенности это касается повреждений, вызванных сахарным диабетом и гипертонической болезнью, когда патологические изменения в почках являются вторичными. Определение ФПР даёт возможность диагностировать нарушения, когда ни один из маркеров повреждений почек ещё не изменён, являясь наиболее значимым диагностическим критерием мониторинга патологического процесса в почках, а также даёт возможность оценить массу функционирующей паренхимы.

Цель исследования. Изучить состояние функционального почечного резерва у больных с сахарным диабетом 2-го типа, тяжелого течения, и оценить взаимосвязь между массой функционирующей паренхимы и мочевой экскрецией альбумина, уровнем креатинина в плазме крови, HbA_{1c} и СКФ.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 40 больных с сахарным диабетом 2-го типа, с тяжелым течением, проходящих стационарное лечение в Одесском областном клиническом медицинском центре в течение 2014-2015

гг. Среди пациентов было 14 мужчин (35 %) и 26 женщин (65 %), в возрасте от 39-76 лет. Средний возраст пациентов составил $56 \pm 6,5$ лет.

О степени компенсации сахарного диабета судили по уровню гликозилированного гемоглобина HbA_{1c}, который у шести человек находился в пределах 5,8 % – 7,5 % и у 31 человека превышал показатель 7,5 %, достигая максимально до 15,2 %.

Характеристика поврежденных почек оценивалась по выраженности мочевого синдрома, по мочевой экскреции альбумина, г/л, альбумин / креатининовому соотношению, мг/ммоль, уровню креатинина плазмы крови, СКФ расчётной (СКФ_р) и СКФ после водно-солевой нагрузки (СКФ₆₀), и методом оценки функционального почечного резерва.

С учётом динамики показателей уровня СКФ_р и креатинина сыворотки крови из 40 пациентов у трёх пациентов диагностирована ХБП 1-ой стадии, у 22 пациентов – ХБП 2-ой стадии, и у 15 пациентов – ХБП 3-ей стадии. Величину СКФ_р вычисляли по формуле GFR – EPI, а степень ХПН диагностировали по уровню креатинина сыворотки крови.

СКФ_р по формуле GFR – EPI:

$$eGFR = 141 * \min(SCr/k,I)^a * \max(SCr/k,I)^{-1.200} * 0.993^{\text{возраст}} * [1.018 \text{ для женщин}], \text{ где } SCr - \text{ креатинин сыворотки (мг/дл), } k - 0,7 \text{ для женщин и } 0,9 - \text{ для мужчин.}$$

Альбуминурию определяли при помощи тест-полосок URISCAN, вычисляя в последующем альбуминурин-креатининовое соотношение.

СКФ₆₀ рассчитывали по данным клиренса креатинина после водно-солевой нагрузки с использованием 0,5 % NaCl. СКФ₆₀ колебалась в пределах от 53 до 417 мл/мин. В зависимости от степени увеличения СКФ₆₀ в ответ на нагрузку рассчитывали ФПР.

Исследование ФПР проводилось в утренние часы, натощак, после опорожнения мочевого пузыря и употребления воды с 0,5 % NaCl в объеме 0,5 мл/кг массы тела [10, 11, 12]. Через час производился сбор мочи с определением альбуминурии, лейкоцитурии и эритроцитурии, а также креатинина мочи.

Состояние сердечно-сосудистой системы оценивали по уровню артериального давления и ЭКГ, а также по УЗИ сердца при необходимости.

Результаты исследования и их обсуждение.

Характеристика поврежденных почек, а также вли-

Таблица

Маркеры повреждения почек у больных с сахарным диабетом 2-го типа

Признак	Параметры	Группа пациентов с ХБП 1-ой ст. (3 чел.)	Группа пациентов с ХБП 2-ой ст. (22 чел.)	Группа пациентов с ХБП 3-ей ст. (15 чел.)
Гипертоническая болезнь 2-ой степени	>140/90 мм рт. ст. и < 180\ 110 мм рт.ст	2 человека (67 %)	21 человек (96 %)	15 человек (100 %)
Диабетическая ретинопатия	непролиферативная	2 человека (67 %)	21 человек (96 %)	15 человек (100 %)
Мочевая экскреция альбумина, мг/ммоль	≤ 2,5 у муж. и ≤ 3,5 у жен.	1 человек (33 %)	10 человек (40 %)	9 человек (60 %)
	2,5 - 25 у муж. и 3,5 - 25 у жен.	-	12 человек (48 %)	5 человек (33 %)
	> 25	2 человека (67 %)	-	1 человек (7 %)
Лейкоцитурия, в п.зр.	< 2000	3 человека (100 %)	14 человек (56 %)	8 человек (53 %)
	> 2000	-	11 человек (44 %)	7 человек (47 %)
Гематурия, в п. зр.	< 1000	-	21 человек (92 %)	13 человек (87 %)
	> 1000	-	2 человека (8 %)	2 человека (13 %)
Глюкозурия, ммоль/л	0.1 - 6	-	4 человека (16 %)	2 человека (13 %)
Креатинин в плазме крови, мкмоль/л	< 115 у мужчин и < 97 у женщин	3 человека (100 %)	22 человека (100 %)	3 человека (20 %)
	> 115 у мужчин и > 97 у женщин	-	-	12 человек (80 %)
СКФ ₆₀ , мл/мин	СКФ ₆₀ > СКФ _р	1 человек (33 %)	21 человек (96 %)	15 человек (100 %)
	СКФ ₆₀ < СКФ _р	2 человека (67 %)	2 человека (67 %)	-
ФПР, %	> 10 %	1 человек (33 %)	21 человек (96 %)	15 человек (100 %)
	< 0 и отрицательные значения	2 человека (67 %)	2 человека (67 %)	-

яние сопутствующей патологии у больных с сахарным диабетом 2-го типа представлена на таблице.

Таким образом, о развитии ХБП свидетельствовали данные мочевого синдрома, главным образом альбуминурии, мочевая экскреция которой находилась в пределах 0,02-0,15 г/л при поступлении и от 1,2 до 26,7 мг/ммоль креатинина после водно-солевой нагрузки, а также уровень СКФ, который находился в пределах от 32 до 97 мл/мин. В соответствии с выявленными нарушениями, все пациенты были разделены на три группы – с ХБП 1-ой ст. (7,5 %), ХБП 2-ой ст. (55 %) и ХБП 3-ей ст. (37,5 %).

В данном исследовании корреляция между уровнем НВА_{1с} и альбуминурией была следующей. Уровень НВА_{1с} до 7,5 % был у 11 пациентов (27,5 % от общего числа): у семи пациентов была оптимальная мочевого экскреция альбумина, у двух – наблюдалась высококонормальная мочевого экскреция альбумина, а у двух – высокая мочевого экскреция альбумина в пробе. СКФ_р > 90 мл/мин была у трёх пациентов (27 %), СКФ_р от 60 – 89 мл/мин – у четырёх пациентов (36,5 %) и СКФ_р 39 – 59 мл/мин – у четырёх пациентов (36,5 %).

Уровень НВА_{1с} > 7,9 % был у 29 пациентов (72,5 %), из которых у семи была оптимальная альбуминурия, у 15 – наблюдалась высококонормальная альбуминурия и у одного человека наблюдалась высокая мочевого экскреция альбумина. СКФ_р от 60 – 89 мл/мин была у 18 пациентов (62 %) и СКФ_р 39 – 59 мл/мин – у 11 пациентов

(38 %). Взаимоотношение между СКФ_р и альбуминурией показано на рис. 1.

Из трёх пациентов со СКФ_р > 90: у одного наблюдалась оптимальная альбуминурия со значением 2,6 мг/ммоль и у двух – высокая мочевого экскреция альбумина, достигающая 26,7 мг/ммоль.

Из 22 пациентов со СКФ_р 60-89, у 10 человек не было нарушений (45 %), а у 12 (55 %) наблюдалась высококонормальная мочевого экскреция альбумина, достигающая max 13 мг/ммоль.

Из 15 пациентов со СКФ_р от 30-59 мл/мин, у девяти человек (60 %) не было нарушений, у 5 человек (33 %) – альбуминурия в пределах 3,6-9,7 мг/ммоль креатинина и у одного человека – высокая мочевого экскреция альбумина, достигающая 43,8 мг/ммоль.

Таким образом, почечные повреждения, регистрируемые в виде снижения СКФ_р и альбуминурии были выявлены у 39 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (97,5 %), 37 из которых страдали артериальной гипертензией 2-ой степени и лишь у одного пациента не было никаких нарушений – ни АГ, ни явлений ХБП, с оптимальным уровнем НВА_{1с} и альбуминурии.

Водно-солевая проба при изучении ФПР у всех пациентов приводила к увеличению диуреза. Так, за час после нагрузки у 39 из 40 пациентов минутный диурез был более 1 мл/мин, составляя от 1,2 до 7,2 мл/мин и лишь у одной пациентки составлял 0,33 мл/мин.

При оценке массы функционирующей паренхимы почек с определением ФПР, мы обнаружили, что, несмотря на выявленные нарушения почек у 39 пациентов, в 92,5 % случаев (37 человек) ФПР был положительным и лишь у трёх пациентов – отрицательным, составляя от – 6 до – 28 %.

При этом, ФПР зачастую намного превышал нижнюю границу в 10 %, находясь в промежутке от 16 до 500 %, причём только у пяти пациентов с СД 2-го типа ФПР был до 100 %, в среднем составляя 61 %, а у 32 пациентов превышал 100 %, в среднем составляя 296 %. Такие показатели ФПР могли бы объясняться высокими значениями минутного диуреза, которые составляли от 1,2 до 7,2 мл/мин, однако прямой зависимости между

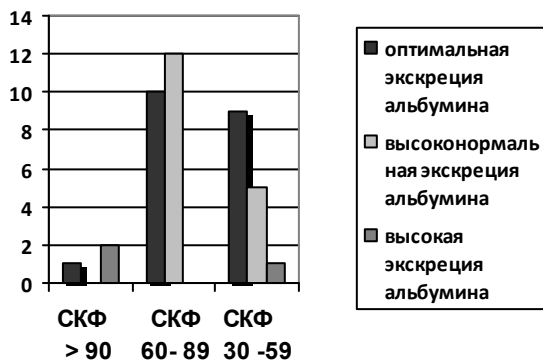


Рис. 1. Взаимоотношение СКФ_р и альбуминурии

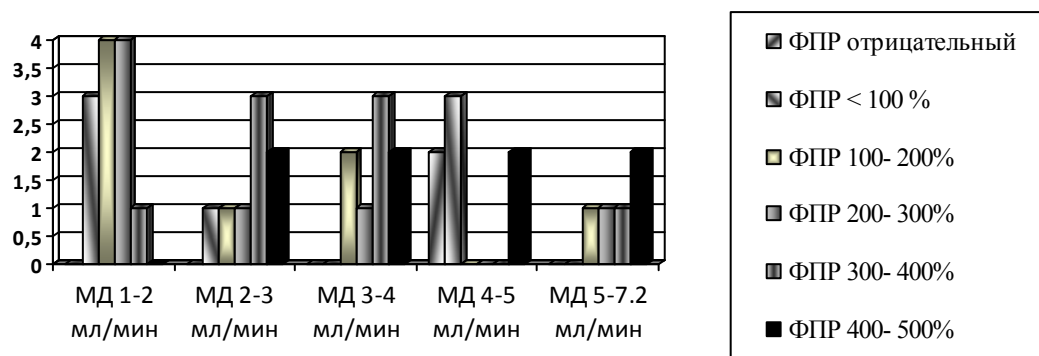


Рис. 2. Взаимоотношение минутного диуреза и величины ФПР

величинами минутного диуреза (МД) и ФПР не было обнаружено (рис. 2).

Таким образом, несмотря на развитие диабетической нефропатии, ХБП 2-ой и 3-ей стадии с явлениями альбуминурии и гиперкреатинемии, у большинства пациентов ФПР сохранялся, причём на достаточно высоком уровне. Такие данные о преимущественно сохранённом ФПР дают основание утверждать о том, что несмотря на тяжелое течение диабета, у большинства больных на 2-ой и 3-ей стадии ХБП, масса функционирующих нефронов не уменьшена и в почках функционирует близкое к норме количество повреждённых нефронов.

Выводы

1. Диабетическая нефропатия является частым осложнением сахарного диабета 2-го типа, приводящая к хронической болезни почек, по нашим данным, в 97,5 % случаев.

2. Вместе с тем, по нашим данным, у большинства пациентов при хронической болезни почек 2-3-ей стадии (92,5 %) функциональный почечный резерв сохранён. Более того, находясь в промежутке от 16 до 500 %, функциональный почечный резерв в среднем составлял $178,5 \pm 8,9$ %, несмотря на наличие альбуминурии, возрастание уровня креатинина в плазме крови и снижение скорости клубочковой фильтрации. Это свидетельствует о том, что, несмотря на явные общепринятые маркеры повреждения почек, у этих больных масса функционирующей паренхимы достаточная и гибели нефронов, по видимому, нет.

3. Следовательно, прямой зависимости между степенью компенсации диабета, равно как и тяжестью диабета, и степенью повреждения почек не выявлено. Это служит подтверждением наших ранее проведенных исследований, а также рядом публикаций, установивших, что строгий контроль гликемии куда менее важен для коррекции патогенеза диабетической болезни почек, чем, например, компенсация артериальной гипертензии [1, 11]. Отсюда следует вывод, что гемодинамическая коррекция, в частности, артериальной гипертензии, которая отмечается в 95 % случаев и нефропротекторная терапия, должна начинаться с момента первого контакта с больным с СД 2-го типа.

4. Вместе с тем, отрицательный функциональный почечный резерв был выявлен у отдельных лиц на начальной стадии хронической болезни почек, что подтверждает необходимость использовать методику определения функционального почечного резерва как один из первых маркеров повреждения почек, способную выявить повреждение до развития хронической почечной недостаточности за счёт гиперфильтрации в то время, как другими классическими методами подобных нарушений не регистрируют.

Перспективы дальнейших исследований.

В перспективе следует изучить механизмы уменьшения количества функционирующих нефронов, а также путей и способов нефропротекторной терапии, направленной на восстановление функционирующих нефронов при сахарном диабете.

Литература

1. Лобода О.М. Механізми розвитку та прогресування діабетичної нефропатії / О.М. Лобода, І.О. Дудар, В.В. Алексеева // Клін. нефрол. – 2010. – № 9. – С. 46-50.
2. Спосіб визначення ниркового функціонального резерву: методичні рекомендації / [А.І. Гоженко, В.М. Сірман, О.А. Гоженко та ін.]. – К., 2012. – 26 с.
3. Гоженко А.И. Методика определения почечного функционального резерва у человека / А.И. Гоженко, Н.И. Куksань, Е.А. Гоженко // Нефрология. – 2001. – Т. 5, № 4. – С. 70-73.
4. Гоженко А.И. Функциональный почечный резерв: механизмы, методики определения и диагностическое значение / А.И. Гоженко, А.В. Хаминич, Е.А. Гоженко // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 149.
5. Маньковский Б.Н. Распространенность поражения почек у больных сахарным диабетом 2-го типа, по данным эпидемиологического исследования СКИФ/ Б.Н. Маньковский // Серце і судини. – 2009. – № 4. – С. 45-49.
6. Маньковский Б.Н. Распространенность поражения почек у больных сахарным диабетом 2-го типа, по данным эпидемиологического исследования СКИФ/ Б.Н. Маньковский, Д.Д. Иванов // Серце і судини. – 2009. – № 4 (28). – С. 46.
7. Николаев А.Ю. Лечение почечной недостаточности: Руководство для врачей. 2-е издание / А.Ю. Николаев, Ю.С. Милованов. – М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2011. – С. 294-309.
8. Салихов И.Г. Функциональный почечный резерв и канальцевые функции почек у больных с СД 2-го типа / И.Г. Салихов, А.Н. Максудова, Д.М. Хакимова // Сах. диабет. – 2011. – № 2. – С. 82-85.
9. Assessment of kidney function in type 2 diabetes / S. Chadban, M. Howele, S. Twigg [et al.] // Nephrology. – 2010. – Vol. 15 (suppl). – S. 146-161.
10. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function / D.D. Maki, J.Z. Ma, T.A. Louis [et al.] // Arch Intern Med. – 1995. – P. 1073-1080.
11. Kuznetsova E.S. Concerning the question of the origin and development of urinary symptoms among the patients with diabetes mellitus type 1 and 2 / E.S. Kuznetsova, S.G. Kuznetsov, A.I. Gozhenko // J. of Health Sciences. – 2014. – Т. 4, № 8. – P. 139-150.
12. PPAR 2D12a polymorphism and albuminuria in patients with type 2 diabetes: a metaanalysis of case-control studies / S. De Cosmo, S. Prudente, O. Zamaccia [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2011. – Vol. 26. – P. 4011-4016.
13. Reproducibility of albuminuria in type 2 diabetic subjects / G. Pugliese, A. Solini, C. Fondelli [et al.] // Findings from the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACDE) study. – Nephrol. Dial. Transplant. – 2011. – Vol. 26. – P. 3950-3954.
14. Segura J. Hypertension in moderate-to-severe nondiabetic CKD patients / J. Segura, L.M. Ruilope // Adv Chronic Kidney Dis. – 2011. – Т. 18, № 1. – P. 23-27.

**СТАН ФУНКЦІОНАЛЬНОГО НИРКОВОГО РЕЗЕРВУ У ХВОРИХ
НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ***К.С. Кузнецова, С.Г. Кузнецов, В.В. Шухтин, Л.М. Бобрик, А.І. Гоженко*

Резюме. У 40 інсулінзалежних пацієнтів, 14 чоловіків (35 %) і 26 жінок (65 %), віком від 39-76 років, з цукровим діабетом 2-го типу встановлено розвиток хронічної хвороби нирок 1-3-ї стадії на підставі даних про наявність сечового синдрому, головним чином, альбумінурії (50 %), гіперкреатинемії (30 %) і зниженні швидкості клубочкової фільтрації < 60 мл / хв (37,5 %).

Для визначення стану функціонального ниркового резерву використовувалася методика розрахунку за даними водно-сольового навантаження з використанням 0,5 % NaCl в об'ємі 0,5 мл / кг маси тіла. При цьому встановлено, що в більшості хворих (92,5 %) функціональний нирковий резерв знаходився в межах норми і навіть перевищував її, в середньому становлячи $178,5 \pm 8,9$ %.

Величина функціонального ниркового резерву не залежала від показників альбумінурії, глюкозурії, концентрації HbA_{1c} і гіперкреатинемії. На підставі цього, зроблено висновок про те, що у хворих на цукровий діабет в нирках функціонують пошкоджені нефрони, проте зменшення їх кількості в цей період захворювання ще не відбувається.

Ключові слова: функціональний нирковий резерв, хронічна хвороба нирок, швидкість клубочкової фільтрації, мікроальбумінурія, глікозильований гемоглобін HbA_{1c}, цукровий діабет 2-го типу.

**THE STATE OF RENAL FUNCTIONAL RESERVE IN PATIENTS
WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2***E.S. Kuznetsova, S.G. Kuznetsov, V.V. Shuhtyn, L.M. Bobryk, A.I. Gozhenko*

Abstract. 40 insulin-dependent patients, 14 men (35 %) and 26 women (65 %) aged from 39 to 76 years, with diabetes mellitus of the type 2 were diagnosed with the development of chronic kidney disease of 1-3 stages according to the urinary symptoms, mainly albuminuria (50 %), hypercreatininaemia (30 %) and declining of glomerular filtration rate < 60 ml / min (37,5 %).

To determine the state of renal functional reserve we used the method of calculation according to the water – salt load with 0,5 % NaCl in a volume of 0.5 ml/kg of body weight. It was found that in the majority of patients (92,5 %) renal functional reserve was in the normal range and even exceeded it, averaging $178,5 + 8,9$ %.

The magnitude of renal functional reserve does not depend on the performance of albuminuria, glycosuria, concentration of glycated hemoglobin HbA_{1c} and hypercreatininaemia. Based on these findings we concluded that in patients with diabetes mellitus damaged nephrons function in kidneys, however reduction of their amount does not yet take place in this period of disease.

Key words: renal functional reserve (RFR), chronic kidney disease (CKD), glomerular filtration rate (GFR), microalbuminuria, glycated hemoglobin HbA_{1c}, diabetes mellitus type 2.

SE "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine MHU" (Odessa)

Рецензент – проф. Ю.С. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 3 (75). – P. 85-89

Надійшла до редакції 08.04.2015 року