

УДК 616.61-002.26+576.31+616(575.2)(04)

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕНАЛЬНОГО РЕЗЕРВА
У БОЛЬНЫХ НЕФРОТИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ**

А.Б. Будайчиева – соискатель

Р.Р. Калиев – канд. мед. наук

Fifty-two patients of mean age $24,35 \pm 0,95$ years old were examined with the purpose of study the importance of renal functional reserve (REF). As a result of study it was discovered that a determination REF reveals early lesions of intraglomerular hemodynamics and allows predicting a course of the disease.

Важной задачей клинической нефрологии, направленной на замедление наступления терминальной почечной недостаточности, является изучение механизмов прогрессирования заболеваний почек. В работах В. Brenner, Н. Hostetter и соавт. [1], выдвигающих гипотезу гемодинамических механизмов прогрессирования почечной недостаточности, центральное место занимает гиперперфузия почек и гиперфильтрация. Однако в настоящее время в клинической практике нет унифицированного метода диагностики внутриклубочковой гипертензии. Отдельные исследователи предлагают использовать для этих целей определение ренального функционального резерва (РФР) [2–4]. В экспериментальных и клинических исследованиях показан значительный эффект влияния приема белка на скорость клубочковой фильтрации – СКФ [5, 6]. Способность белковой пищи влиять на почечную функцию у людей и животных указывает на то, что СКФ не является фиксированной функцией. Возможность вариабельности СКФ так же, как и концепция гиперфильтрации, подразумевает существование почечного функционального резерва. РФР отражает способность почек повышать почечный плазмоток и скорость клубочковой фильтрации в ответ на белковую (глюкагоновую, допаминовую, аминокислот-

ную) нагрузку. Таким образом, стимулированная скорость фильтрации может служить индексом функциональной и анатомической целостности почечной паренхимы. Количественной мерой ренального функционального резерва является разность между максимальной скоростью и её базальным уровнем, выраженная в процентах от исходного уровня. Сохранным считается РФР $\geq 10\%$, сниженным – от 5 до 10%, РФР $\leq 5\%$ и отсутствующим при отрицательных его значениях. Снижение или отсутствие РФР, по мнению большинства исследователей, является клиническим маркером гиперфильтрации. Такое состояние часто обнаруживается при хронической почечной недостаточности, артериальной гипертензии, сахарном диабете, у лиц с единственной почкой [7–9]. В то же время данных о ренальном функциональном резерве при различных клинических и морфологических формах хронического гломерулонефрита очень мало.

Цель настоящего исследования – изучение клинического значения РФР у больных хроническим гломерулонефритом и оценка его прогностической роли.

Материал и методы. В исследовании участвовало 52 больных нефротическим гломерулонефритом (37 мужчин и 15 женщин) в возрасте $24,35 \pm 0,95$ лет, со средней длитель-

ностью болезни $3,06 \pm 0,51$ лет. У 37 пациентов диагноз был верифицирован чрезкожной пункционной биопсией почки. Морфологическая картина у 16 больных была представлена мезангиопролиферативным гломерулонефритом, у 8 – мезангиокапиллярным гломерулонефритом, у 8 – мембранозной нефропатией, у 4 – липоидным нефрозом и у 1 – фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Исходно функция почек у всех обследованных была сохранной. Больных обследовали общепринятыми лабораторно-инструментальными методами, применяемыми в нефрологической практике. Состояние внутриклубочковой гемодинамики оценивали по РФР. Последний определяли как степень увеличения базальной СКФ после стимуляции белком. При этом базальную и стимулированную СКФ рассчитывали по клиренсу эндогенного креатинина. Исследование проводили после ночного сна натощак, утренний прием лекарств отменяли. Для обеспечения высокой скорости диуреза, необходимой для измерения клиренса креатинина, больной пил воду в объеме 20 мл на 1 кг массы тела в течение 30 мин. Затем больной собирал мочу путем свободного мочеиспускания. Объем мочи замещался равным количеством воды. Через 30 мин вновь проводился сбор мочи. В начале каждого периода сбора мочи брались пробы крови для измерения плазменного уровня креатинина и расчета его клиренса. Базальная СКФ рассчитывалась из среднего значения двух 30-минутных периодов. После этого за 30-минутный период пациенты принимали вареное мясо (говядину) из расчета 5 г на 1 кг массы тела. Через 1 час после начала приема белка пациенты опорожняли мочевого пузыря, а затем проводился 120-минутный сбор мочи для измерения клиренса креатинина. Пробы крови брались через 60 и 120 минут после приема белка. Стимулированная СКФ рассчитывалась из среднего значения [10]. Концентрацию креатинина в сыворотке и моче измеряли рутинным методом (по Яффе), РФР рассчитывали по формуле:

$$\text{РФР} = \frac{\text{СКФ2} - \text{СКФ1}}{\text{СКФ1}} \times 100\%,$$

где СКФ1 – исходная (базальная); СКФ2 – стимулированная (после приема белка).

При изучении внутривисочечной гемодинамики выявлено, что из 52 больных нефротическим гломерулонефритом 32 (60%) имели реальный функциональный резерв (больше 10%), у 20 больных (40%) РФР отсутствовал (меньше 5%). Таким образом, методом свободной выборки были сформированы две группы больных. Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц.

Для уточнения характера течения болезни в зависимости от РФР анализировали выживаемость больных по математическому методу S.J. Cutler и P.Ederger [11]. Этот метод состоит из 3 этапов:

1 – сбор всей доступной информации о больных, вошедших в исследование. Выбор начальных и конечных точек анализа (в нашем исследовании за начальную точку отсчета принята дата установления диагноза, конечную – 31.12.2001 г.). Помимо указанных точек для больных, вводится понятие потерянные (они считаются прослеженными до последнего контакта с клиникой и оставшимися живыми) и почечная смерть (сюда отнесены больные, достигшие уремии, а также умершие). Эта информация группируется по годам, начиная от точки отсчета в соответствующих интервалах наблюдения и столбиках: начальное число больных, количество достигших почечной смерти, потерянные и оставшиеся живыми. Суммируя все таблицы, полученные на начальном этапе, получаем единую таблицу.

2 этап – подсчет кумулятивной выживаемости:

а) находим эффективное количество больных, подвергшихся риску смерти за определенный период времени, который рассчитывается по следующей формуле:

$$L^x = Lx - (Ux + Wx) : 2,$$

где L^x – эффективное количество больных, подвергшихся риску смерти; Lx – начальное число больных в соответствующем интервале; Ux – количество потерянных за определенный интервал времени; Wx – количество оставшихся живыми, но с ограниченной длительностью наблюдения;

б) вычисляем летальность (qx) в каждом интервале по формуле:

$$O_x = \frac{D_x}{L'x}$$

где D_x – количество больных с почечной смертью; $L'x$ – эффективное количество больных, подвергшихся риску смерти;

в) получаем показатели выживаемости для каждого интервала, которые равняются:

$$P_x = 1 - Q_x,$$

где P_x – показатель выживаемости; Q_x – летальность;

г) рассчитываем кумулятивную выживаемость, показатели которой получают произведением показателей выживаемости каждого предыдущего интервала на последующий:

$$P_x = p_1 \times p_2 \times p_3 \dots p_x$$

3 этап – вычисление 5- и 10-летней выживаемости.

Статистическая обработка данных проводилась методами вариационной статистики.

Результаты и обсуждение. В анализируемых группах больные не отличались по полу, возрасту и длительности заболевания, не отмечалось также достоверных различий и по уровню артериального давления, индексу массы тела, показателям активности нефрита и исходной концентрации креатинина сыворотки крови ($P > 0,05$) (табл. 1).

В то же время пациенты 1-й группы имели сохраненный РФР, равный $60,29 \pm 5,62\%$, а у пациентов 2-й группы РФР отсутствовал, т.е. среднее его значение составило $31,89 \pm 5,89\%$.

В контрольной группе он был равен $39,23 \pm 4,65\%$ при исходной СКФ $109,92 \pm 7,04$ мл/мин и стимулированной СКФ – $151,01 \pm 8,37$ мл/мин (рис. 1–3).

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных данных больных нефротическим гломерулонефритом с сохраненным РФР (группа 1) и с отсутствием РФР (группа 2)

Показатель	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=20)
Возраст, лет	24,69±1,22	23,8±1,54
Длительность болезни, лет	2,39±0,53	3,09±0,85
Индекс массы тела, кг/м ²	25,14±1,13	22,66±0,85
СОЭ, мм/ч	32,66±2,35	41,05±4,27
Общий белок сыв. кр, г/л	51,08±1,55	49,54±1,54
Альбумины сыв кр, г/л	29,9±1,89	29,14±2,64
α 2-глобулины, отн%	23,57±1,46	26,4±2,3
γ-глобулины, отн %	20,52±0,92	19,08±0,98
Общий холестерин сыв. кр, ммоль/л	9,95±0,64	8,85±0,68
Суточная протеинурия, мг/сут	9724,47 ± 875,67	11112,1 ± 921,78
Креатинин сыв. кр., мкмоль/л	64,62±3,40	72,41±4,04
СКФ1(базальная), мл/мин	113,26±8,1	140,61 ± 10,98*
СКФ2 (стимулированная) РФР, %	172,62 ± 10,51	90,62 ± 8,92
	60,29 ± 5,62	-31,89 ± 5,89

* – $P < 0,05$

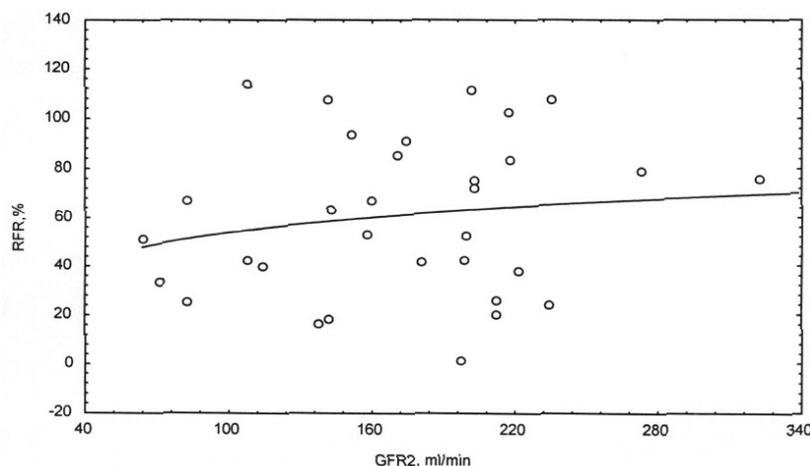


Рис. 1. РФР у больных с приростом стимулированной СКФ (n=32).

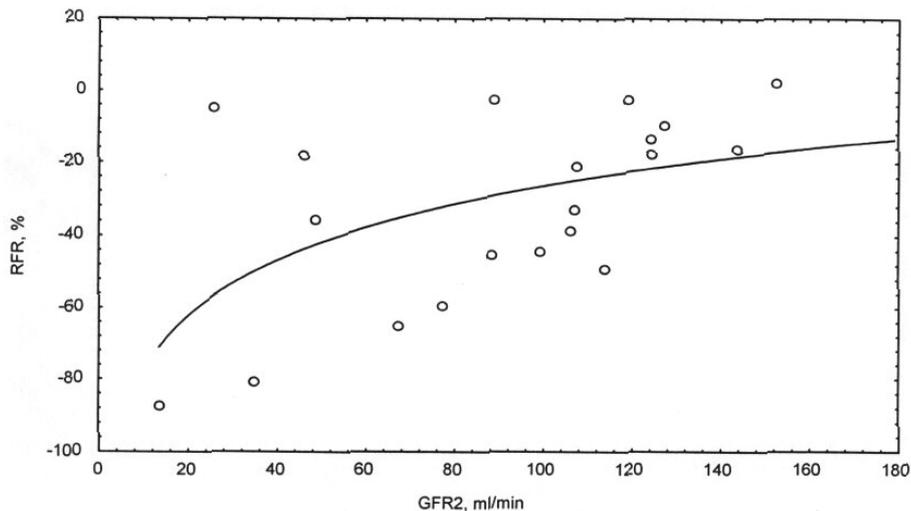


Рис. 2. РФР у больных без прироста стимулированной СКФ (n=20).

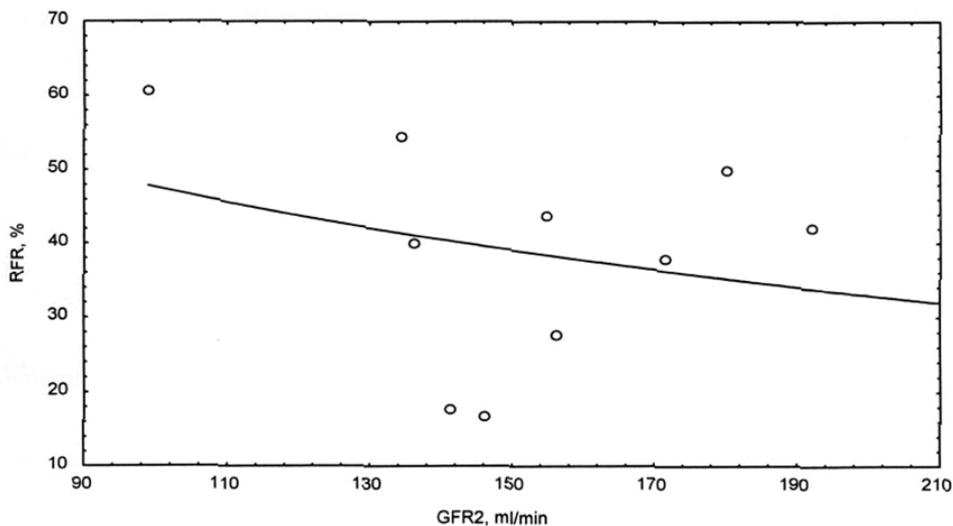


Рис. 3. РФР у здоровых лиц (n=10).

Результаты нашего исследования несколько отличаются от данных Mizuigi и соавт [12], где при нагрузке 50 г мясного белка у здоровых людей РФР составил 15%, у пациентов с нефротическим синдромом варьировал от 0 до 19,4% и при этом у 8 из них РФР был менее 10%. Bosch и соавт. [2] сообщают, что пациенты с нефротическим синдромом имели более высокую базальную скорость клубочко-

вой фильтрации, чем здоровые лица. В нашем исследовании также наблюдается значительно более высокая исходная скорость клубочковой фильтрации у пациентов с нефротическим гломерулонефритом группы 2 ($P < 0,05$).

Следовательно, у пациентов, не имеющих ренального функционального резерва, базальная скорость клубочковой фильтрации может служить индикатором потери функционирую-

шей паренхимы с развитием компенсаторной гиперфилтрации. Максимальная СКФ представляет собой верхний предел РФР, который достигается тогда, когда общее количество рабочих нефронов находится на высшем пределе функционирования. Базальная СКФ зависит от рабочего уровня интактных нефронов. Обращает на себя внимание то, что отсутствие РФР, свидетельствующее о внутриклубочковой гипертензии и возможности прогрессирования болезни по неиммунному пути, может выявляться еще при сохранной функции почек.

Таблица 2
Распределение больных по состоянию РФР в зависимости от морфологического варианта хронического гломерулонефрита

Морфологический вариант гломерулонефрита	Число больных	
	РФР сохранен	РФР отсутствует
Липоидный нефроз	2	2
Мезангиопролиферативный гломерулонефрит	16	4
Мезангиокапиллярный гломерулонефрит	2	9
Мембранозная нефропатия	5	3
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	1	-

При изучении связи между морфологическим вариантом хронического гломерулонефрита и состоянием РФР нами отмечено, что отсутствие РФР чаще выявляется при более тяжелой форме патологии, такой как мезангиокапиллярный гломерулонефрит. Это согласуется с данными A. Vohle и соавт. [13], отметившими, что состояние гиперфилтрации встречается при всех морфологических вариантах гломерулонефрита, но в большей степени характерно для мезангиокапиллярного типа. Кроме того, в нашем наблюдении сохраненный РФР, напротив, чаще выявляется при мезангиопролиферативном гломерулонефрите, который, как известно, характеризуется относительно благоприятным прогнозом. При невоспалительных нефропатиях нами не обнаружено такой связи (табл. 2). В других исследованиях зависимость РФР от

морфологического варианта гломерулонефрита не выявляется [12, 13].

Для оценки течения болезни в зависимости от исходного состояния внутриклубочковой гемодинамики нами проведен анализ выживаемости больных. Оказалось, что 5-летняя выживаемость в группе с сохранным РФР составила 100%, а 10-летняя – 82% (рис. 4). В то же время у больных группы 2 без наличия РФР 5-летняя выживаемость составила 63%, а 10-летняя – 38% ($P < 0,05$) (рис. 4). Полученные результаты позволяют предположить, что при данном клиническом варианте хронического гломерулонефрита внутриклубочковая гипертензия определяет прогрессирование болезни. Длительно существующая внутриклубочковая гипертензия постепенно приводит к склерозированию почечной ткани и ускоряет наступление почечной недостаточности. Следует отметить, что в группе больных нефротическим ГН с отсутствием РФР наиболее часто встречался мезангиокапиллярный тип гломерулонефрита (в 7 случаях). Терминальная почечная недостаточность у 3 из них наступила через 3–5 лет от начала наблюдения. Таким образом, считаем, что тест с белковой нагрузкой является предиктором ранних нарушений функции почек и имеет важное прогностическое значение. Снижение стимулированной СКФ предшествует падению базальной СКФ и повышению уровня креатинина плазмы. Выявление нарушений внутриклубочковой гемодинамики с развитием гиперфилтрации позволяет на ранней стадии болезни дать пациенту адекватные диетические рекомендации и служит показанием для назначения нефропротективных препаратов.

На основании исследований считаем, что для выявления ранних нарушений функции почек при различных клинических формах гломерулонефрита можно использовать ренальный функциональный резерв. Связь между состоянием РФР и морфологическим вариантом гломерулонефрита обнаруживается при воспалительных формах нефропатии. Выживаемость при нефротическом гломерулонефрите ниже у лиц с отсутствием РФР, что говорит о его прогностическом значении.

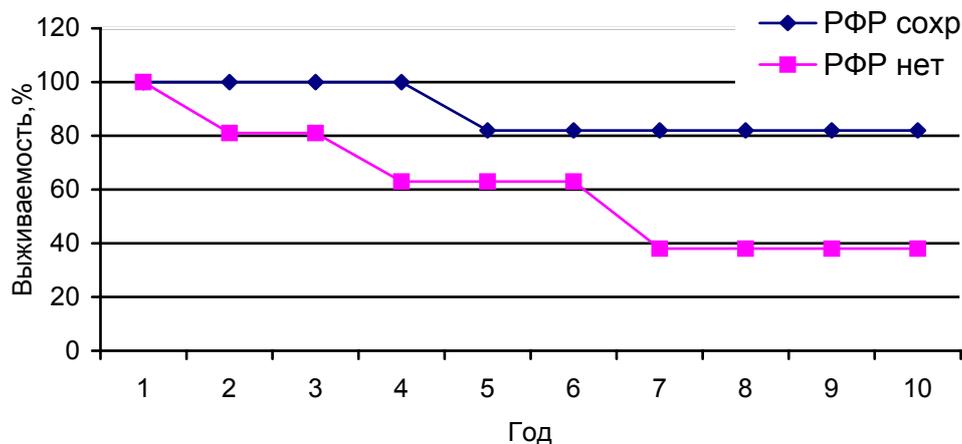


Рис. 4. Выживаемость больных нефротическим гломерулонефритом с сохранным РФР (n=32) и с отсутствием РФР (n=20)

Литература

1. Brenner M.B., Meyer T.W., Hostetter T.H. Dietary protein intake and progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis on aging, renal ablation and intrinsic renal disease // N. Engl.J.Med. – 1982. – V.307. – P.652–659/
2. Bosch J.P., Saccaggi A., Lauer A. et al. Renal functional reserve in humans: Effect of protein intake on glomerular filtration rate // Am.J.Med. – 1983. – V.75. – P.943–950.
3. Bosch J.P., Lew S., Glabman S., Lauer A. Renal hemodynamic changes in humans: response to protein loading in normal and diseased kidneys // Am.J.Med. – 1986. – V.81. – P.809–816.
4. Hostetter T.H. Renal hemodynamic response to a meat meal in humans // Kidney Int. –1984. – V.25. – P.168.
5. Amiel C., Blanchet F., Friedlander G., Nitenberg A. Renal functional reserve // Nephrol. Dial. Transplant. – 1990. – V.5. – P.763–770.
6. Lindheimer M.D., Lalone R.C., Levinsky N.G. Evidence that an acute increase in glomerular filtration has little effect in the dog unless extracellular volume is expanded // J. Clin. Invest. – 1967. – V.46. – P.256–265.
7. Sachman H., Tran-Van T., Tack I. et al. Contrasting renal functional reserve in very long-term type I diabetic patients with and without nephropathy // Diabetologia. – 2000. – V.43. – P.227–230.
8. Gabbai F.B. Renal reserve in patients with high blood pressure // Semin. Nephrol. – 1995. – V.15. – P.482–487.
9. Hostetter T.M., Olson J.L., Rennke H.G. et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation // Am. J. Physiol. – 1981. – V.9. – P.85–93.
10. Bosch J.P., Lauer A., Glabman Sh. Short-term protein loading in assessment of patients with renal disease // Am. J. Med. – 1984. – V.77. – P.873–879.
11. Cutler S.J., Ederer P. Maximum utilisation of the life table method in analysing survival // J.Chron. Dis. – 1958. – V.8. – P.699–712.
12. Mizuiri S., Hayash I., Ozawa T. et al. // In В.А. Рогов, И.М. Кутырина, И.Е. Тареева и др. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме // Тер. архив. – 1990. – N6. – С.55–58.
13. Wee P.M. ter, Geerlings W., Rosman J.B. et al. Testing renal reserve filtration capacity with an amino acid solution // Nephron. – 1985. – V.41. – P.193–199.
14. Bohle A., Biwer E., Christensen J.A. // In В.А. Рогов, И.М. Кутырина, И.Е. Тареева и др. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме // Тер. архив. – 1990. – N6. – С.55–58.