

КОММЕНТАРИЙ РЕДАКЦИИ:

Д.Д. Иванов, А.И. Гоженко, Л.Н. Савицкая. Индивидуализация ренопротекции в зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации и функционального почечного резерва

Авторы рецензируемой работы, известные нефрологи Украины, предприняли попытку возродить интерес к давнему, сложному и так и не решенному вопросу – проблеме функционального резерва почек (ФПР). Идея самого подхода выглядела и выглядит чрезвычайно заманчивой. Казалось бы величина ФПР должна позволить с помощью относительно простых и недлительных по времени манипуляций оценить резервные способности почек по выполнению их важнейших функций. Если бы такой подход удалось осуществить, то открылись бы практически безграничные перспективы, дающие нефрологам небывалые возможности для прогнозирования течения нефропатий, выбора и оценки эффективности терапии, прежде всего «ренопротекторной». Беда в том, что ничего подобного на практике пока никому достичь не удалось.

Отчасти это связано с тем, что ранее «Практически не было известно, что является физиологической основой увеличения СКФ» при воздействиях, призванных вызвать это самое увеличение. Сейчас это не совсем так. Раскрыты ряд механизмов, ведущих к увеличению внутрипочечного кровотока и СКФ при использовании разных стимулов, применяемых для определения ФПР [1, 2]. Но, в целом, авторы правы, вопрос, во многом, остается открытым.

Дмитрий Дмитриевич Иванов и его коллеги предложили собственную методологию определения ФПР, основанную на пероральном назначении полуизотонического раствора хлорида натрия. Не отрицая возможность такого подхода в принципе, заметим, что не все его физиологические обоснования, приведенные в рассматриваемой статье, представляются нам бесспорными.

Ссылаясь на результаты, изложенные в монографии, к сожалению, недоступной нам [3], авторы статьи декларируют, что «Результаты наших исследований позволили установить, что обмен натрия, очевидно, является ключевым механизмом в реализации гомеостатических функции почек. Известно, что увеличение или уменьшение содержания натрия в организме человека влияет на объем внеклеточной и клеточной жидкости, объем крови и, наконец, состояние центральной

гемодинамики». Не очень понятно, на что должен обменяться натрий, чтобы этот обмен стал «... ключевым механизмом в реализации гомеостатических функции почек». А вот с тем, что увеличение или уменьшение содержания натрия в организме влияет на многое, согласимся. Однако здесь возникает другой вопрос. Наши коллеги из Киева и Одессы предлагают в качестве нагрузки использовать пероральный прием примерно 400 мл полуизотонического раствора хлорида натрия, что эквивалентно примерно 3 г поваренной соли. На наш взгляд, этого недостаточно для того, чтобы вызвать серьезные возмущения в системе натриевого гомеостаза (тем более, что не вся принятая жидкость и соль могут абсорбироваться в кишечнике).

С рассмотренным выше вопросом тесно смыкается следующий. Насколько мы смогли понять авторы рецензируемой работы отдают решающую роль увеличению объема внеклеточной жидкости в нарастании СКФ после приема полуизотонического раствора хлорида натрия. Действительно, есть данные, которые указывают, что маневры, потенциально способные повлиять на объемный статус организма (например, водная депривация, массивная водная нагрузка – 22 мл/кг массы тела или инфузии изотонического раствора хлорида натрия – 1,5 л), сопровождаются, соответственно, снижением или нарастанием СКФ [4–6]. Хотя по данным ряда других исследователей инфузии изотонического раствора могут приводить, напротив, к уменьшению СКФ [7, 8]. Согласно же мнению авторов рассматриваемой работы «Такой объем жидкости [400 мл полуизотонического раствора NaCl – комментаторы] составляет 1/40 от внеклеточной жидкости, т.е. 2,5 %. Причем, содержание натрия по отношению к его количеству во внеклеточной жидкости составляет около 1,3 %. Однако уже эти показатели определяют порог волюморегуляции». Все так и есть, если принять объем внеклеточной жидкости равным 15–16 л и, главное – что вся нагрузка распределяется только в этом объеме. Последнее, однако, не вполне верно. В силу принципа изоосмолярности объем нагрузочной жидкости будет распределен в так называемой «общей воде организма» (около 40 л у

человека массой 70 кг). Поэтому все перерасчеты должны приводиться именно к этому объему, что, кстати говоря, и делается на практике, например, для оценки количества жидкости или натрия при коррекции гипер- и гипонатриемии. Отсюда несложно подсчитать, что прирост объема внеклеточной жидкости в данной ситуации составит не 2,5 %, а только около 1 %. Ситуация еще более осложняется у пациентов с ХБП, часть из которых, по крайней мере, могут оказаться гипергидратированными. Однако, если даже при столь незначительных возмущениях в системе объемного гомеостаза авторы наблюдали отчетливый рост СКФ (к сожалению, в статье не приведены полученные в исследованиях конкретные цифры), то это, наверное, соответствует реальности. Тем не менее, попытки обоснования той или иной методики должны опираться на правильные предположения и расчеты.

Дмитрий Дмитриевич, Анатолий Иванович и Любовь Николаевна при попытках обоснования метода и следствий определения ФПР часто (и справедливо) обращаются к механизму канальце- клубочковой обратной связи (МОС), который они именуют «клубочково-канальцевым балансом». Однако хотелось бы видеть более четкую трактовку, объясняющую, каким образом в общем-то незначительная водно-солевая гипотоническая нагрузка может в данной ситуации подавлять МОС. На наш взгляд, такое объяснение предложить можно. Например, мы полагаем, что основой для угнетения МОС как раз является гипотоничность нагрузки и, соответственно, низкая концентрация в ней хлора. Тогда в полном соответствии с представлениями украинских коллег можно ожидать, что организм будет вынужден экскретировать некий объем гипотоничной, гипохлоремической жидкости, которая в почечных канальцах, притекая к области плотного пятна, и запустит процесс подавления МОС. Заметим, что 0,9 % раствор хлорида натрия имеет концентрацию хлора, которая в полтора раза выше, чем концентрация этого аниона во внеклеточной жидкости (сыворотке, плазме крови). Поэтому можно ожидать от почек ровно обратной реакции, о которой мы уже упоминали – снижения почечного кровотока и СКФ в ответ на инфузию довольно значительных объемов изотонического раствора хлорида натрия [9].

Вызывает вопросы сама методология измерения ФПР, предлагаемая авторами статьи. Насколько можно понять в данной публикации наши коллеги предлагают оценивать СКФ по величине клиренса креатинина до и после нагрузки при ча-

совом сборе мочи. Однако ранее в одной из доступных нам работ, на которую также ссылаются и Д.Д. Иванов и соавт. [10], читаем: «Методика определения ФПР предполагает: 1. Расчет СКФ по формуле СКД-EPI (National Kidney Foundation, 2009; Matsushita K. et al., 2012), например, используя приложение “yourGFR” (play.google.com, 2018). 2. Выполнение нагрузочной пробы 0,45 % раствором NaCl перорально. 3. Повторный расчет СКФ. 4. Сравнение полученных данных СКФ для оценки прироста». Стоит определиться, каким методом все-таки необходимо оценивать СКФ. При этом заметим, что согласно общепринятым взглядам расчет по формуле СКД-EPI (как и другие расчетные методы оценки СКФ неприемлемы в острых ситуациях, тогда как авторы пропагандируют именно острую нагрузку полуизотоническим раствором хлорида натрия. При этом необходимо иметь в виду, что оценка СКФ по клиренсу креатинина и формуле СКД-EPI может дать резко различающиеся результаты даже у одного и того же индивидуума. Мы, как и другие авторы [1], не приветствуем использование расчетных способов оценки СКФ, включая формулу СКД-EPI, в такого рода исследованиях. Считаем, что в данной ситуации лучше обратиться к стандартному клиренсу креатинина.

Так или иначе при трактовке результатов теста на ФПР возникают множество вопросов. В рассматриваемой работе приводится, в частности, такое положение: «У части пациентов со сниженной рСКФ водно-солевая нагрузка позволяет выявить наличие ФПР, причем фильтрация иногда может увеличиваться до нормальных величин характерных для показателей, наблюдаемых у здоровых лиц. Эти данные позволяют нам утверждать, что у таких пациентов общее количество нефронов еще не уменьшилась, тогда как падение СКФ в состоянии функционального покоя, скорее всего, было вызвано понижением фильтрации в действующих нефронах». Объяснение, на наш взгляд, вполне возможное, хотя допустимы и другие трактовки. В целом, при выполнении тестов на ФПР очень часто наблюдаются труднообъяснимые и даже парадоксальные реакции [11]. Иногда при анализе таких результатов возникает почти крамольное желание: хотя бы частично вернуться к концепции резервных (дремлющих, спящих, неактивных и т. д.) нефронов. Сейчас она рассматривается как анахронизм [1, 2, 11], и мы никогда не были сторонниками данной гипотезы применительно к ФПР. Тем не менее, хотелось бы узнать и мнение других коллег по этому вопросу.

Другим интересным и важным аспектом проблемы непредсказуемых реакций почек при исследовании ФПР может стать влияние имеющегося числа нефронов, которое даже у здоровых лиц может различаться почти на порядок [12, 13]. При этом именно число нефронов может служить истинным резервом почек, определяющим, например, различия в скорости прогрессирования одной и той же нефропатии у разных людей [13]. Характер ответа почек на стимулы, способные повлиять на почечную гемодинамику, в зависимости от числа нефронов, насколько нам известно, практически не изучался и не осмысливался.

Последнее положение, которое, по нашему мнению, требует внимания в рассматриваемой статье – некоторые практические рекомендации, которые приводят Дмитрий Дмитриевич и его коллеги. Читаем (рис. 3): «ФПР более 50 % ... При ХБП 5 после назначения блокаторов РААС показано 1.5 месячное мониторирование рСКФ, ее снижение на 30 % и более требует отмены блокаторов РААС или их минимальной дозы». Во-первых, ФПР более 50 %, согласно утверждением авторов рецензируемой статьи, – нормальный ФПР. Как он может наблюдаться при ХБП 5, когда почти все нефроны погибли, а оставшиеся должны трудиться с максимальной нагрузкой? Во-вторых, по всем действующим рекомендациям ХБП 5 – показание к началу заместительной почечной терапии. Откуда здесь взять время, чтобы мониторировать рСКФ 1.5 мес, затем манипулировать дозами блокаторов РААС и т. д. Не приведет ли все это к трагическому исходу? Не правильнее ли, как и положено, просто взять пациента на диализ?

Так или иначе мы полагаем, что статья Д.Д. Иванова, А.И. Гоженко и Л.Н. Савицкой, несмотря на определенные спорные моменты, имеет очень важное значение. Она привлекает наше внимание к интереснейшей и сложнейшей проблеме клинической нефрологии – проблеме функционального резерва почек, которая, судя по последним публикациям [1, 2], начинает переживать своеобразный ренессанс. Мы убеждены, что материалы, изложенные в рассматриваемой работе, как и данные других исследователей, работающих в данном направлении, открывают широкое поле для дискуссии в отношении физиологического обоснования и клинической значимости концепции функционального резерва почек. Журнал

«Нефрология» готов предоставить свои страницы участникам такого обсуждения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. De Moor B, Vanwalleghem JF, Swennen Q et al. Haemodynamic or metabolic stimulation tests to reveal the renal functional response: requiem or revival? *Clin Kidney J* 2018; 11(5):623–654. Doi: 10.1093/ckj/sfy022
2. Palsson R, Waikar SS. Renal functional reserve revisited. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25(3):e1–e8. Doi: 10.1053/j.ackd.2018.03.001
3. Гоженко АИ, Кравчук ОВ, Никитенко ОП и др. Функциональный почечный резерв: Монография. Гоженко АИ, ред. Феникс, Одесса, 2015; 7–106 [Gozhenko AI, Kravchuk OV, Nikitenko OP i dr. Functional renal reserve: Monograph. Gozhenko A.I., ed. Feniks, Odessa, 2015; 7–106]
4. Каюков ИГ, Дегтерева ОА. Методы диагностики функционального состояния почек: Методические рекомендации. СИ Рябов, ред. Л., 1988: 48 [Kayukov IG, Degtereva OA. Methods of diagnosis of the functional state of the kidneys. Guidelines. S.I. Ryabov, red. L., 1988: 48]
5. Каюков ИГ. Механизмы нарушений осмотического концентрирования и разведения мочи при хроническом гломерулонефрите. *Урология и нефрология* 1987; (5): 50 [Kayukov IG. Mechanisms of violations of osmotic concentration and dilution of urine in chronic glomerulonephritis. *Urology and Nephrology* 1987; (5): 50]
6. Hahn RG, Isacson MN, Fagerström T et al. Isotonic saline in elderly men: an open-labelled controlled infusion study of electrolyte balance, urine flow and kidney function. *Anaesthesia* 2016; 71(2):155–162. Doi: 10.1111/anae.13301
7. Stenvinkel P, Saggar-Malik AK, Alvestrand A. Renal haemodynamics and tubular sodium handling following volume expansion with sodium chloride (NaCl) and glucose in healthy humans. *Scand J Clin Lab Invest* 1992; 52: 837–846
8. Wilcox C.S. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest* 1983; 71: 726–735
9. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9 % saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2012; 256(1):18–24. Doi: 10.1097/SLA.0b013e318256be72
10. Иванов ДД, Гоженко АИ. Нефрология «под микроскопом». Функциональный почечный резерв. <https://www.umj.com.ua/article/126755/nefrologiya-pod-mikroskopom-funktsionalnyj-pochechnyj-rezerv> [Ivanov DD, Gozhenko AI. Nephrology "under the microscope." Functional renal reserve. <https://www.umj.com.ua/.../nefrologiya-pod-mikroskopom-funktsionalnyj-pochechnyj-rezerv>]
11. Кучер АГ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Ермаков ЮА. Влияние количества и качества белка в рационе на деятельность почек. *Нефрология* 2004; 8(2): 14–34 [Kucher AG, Kayukov IG, Esayan AM, Ermakov YUA. The effect of quantity and quality of protein in the diet on kidney activity. *Nephrology* 2004; 8(2): 14–34]
12. Bertram JF, Douglas-Denton RN, Diouf B et al. Human nephron number: implications for health and disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(9):1529–1533. Doi: 10.1007/s00467-011-1843-8
13. Tsuboi N, Kanzaki G, Koike K et al. Clinicopathological assessment of the nephron number. *Clin Kidney J* 2014; 7(2):107–114. Doi: 10.1093/ckj/sfu018

Поступила в редакцию: 21.12.2018

Принята в печать: 17.01.2019

Article received: 21.12.2018

Accepted for publication: 17.01.2019