

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

© А.И. Гоженко, Д.Д. Иванов, 2022
УДК 616.61-036.12-036.8

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-102-109

КАК ОПРЕДЕЛИТЬСЯ С ПРОГНОЗОМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ХБП?

Анатолий Иванович Гоженко¹, Дмитрий Дмитриевич Иванов²✉

¹Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины, г. Одесса, Республика Украина;

²Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика, г. Киев, Республика Украина

¹prof.gozhenko@gmail.com. ORCID 0000-0001-7413-4173

²drivanovdd@gmail.com. ORCID 0000-0003-2609-0051

РЕФЕРАТ

Представленный материал ставит важнейший вопрос в практической нефрологии – как корректно оценить функцию почек для понимания прогноза и длительности додиализного периода у конкретного пациента с хронической болезнью почек (ХБП)? С позиций онто- и филогенеза оценена иерархия функций почек. Отмечено, что существующие подходы к такой оценке удобны для практики, но недостаточно учитывают индивидуальные особенности и лишены нагрузочной составляющей, которая может показать резервы почек. Авторами акцентировано внимание на функциональном резерве почек (ФРП) и возможности его выявления. Приведенная методика с 0,45 % раствором хлорида натрия позволяет установить истинные функциональные возможности почек и понять возможности пациента в додиализном периоде. Сделаны выводы об удобном использовании шкалы KDIGO, более индивидуальном подходе при использовании калькулятора QxMD и возможности персонифицированного подхода при оценке ФРП.

Ключевые слова: рСКФ, функциональный резерв почек, иерархия функций почек, персонифицированный подход к оценке функции почек, прогноз додиализного периода, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Гоженко А.И., Иванов Д.Д. Как определиться с прогнозом функции почек при ХБП? *Нефрология* 2022;26(3):102-109. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-102-109

HOW TO DETERMINE THE PROGNOSIS OF RENAL FUNCTION IN CKD?

Anatoly I. Gozhenko¹, Dmitry D. Ivanov²✉

¹Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Ministry of Health of Ukraine, Odessa, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

¹prof.gozhenko@gmail.com. ORCID 0000-0001-7413-4173

²drivanovdd@gmail.com. ORCID 0000-0003-2609-0051

ABSTRACT

The presented material raises the most important question in practical nephrology – how to correctly assess kidney function to understand the prognosis and duration of the predialysis period in a particular patient with chronic kidney disease (CKD)? From the standpoint of onto- and phylogenesis, the hierarchy of kidney functions was assessed. It is noted that the existing approaches to such an assessment are convenient for practice, but do not sufficiently take into account individual characteristics and are devoid of a load component that can show kidney reserves. The authors focused on the functional renal reserve (FRR) and the possibility of its detection. The above technique with 0.45 % saline allows revealing the true functional capabilities of the kidneys and understanding the patient's capabilities in the pre-dialysis period. Conclusions are drawn about the convenient use of the KDIGO scale, a more individual approach when using the QxMD calculator, and the possibility of a personalized approach when assessing the FRR.

Keywords: eGFR, functional renal reserve, the hierarchy of kidney functions, personalized approach to assessing kidney function, the prognosis of the pre-dialysis period, chronic kidney disease

For citation: Gozhenko A.I., Ivanov D.D. How to determine the prognosis of renal function in CKD? *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26 (3): 102-109. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-102-109

Краеугольным вопросом клинической нефрологии является: как долго функция почек будет сохранена при ХБП?

KDIGO предлагает двухмерную таблицу для оценки дальнейшего прогноза при ХБП, которая включает величину «отношение альбумин/креатинин мочи» и рСКФ [1, 2]. Нами была добавлена третья составляющая – уровень артериального давления, однако, широкого использования трехмерная модель в практике не нашла [3].

Ресурс QxMD содержит несколько формул, одна из них достаточно удобна – Chronic Kidney Disease Management: BC Guidelines [4], позволяющая рассчитать двух- и пятилетние риски развития ХБП 5 стадии. KDIGO и QxMD достаточно удобны. Но требованиям персонифицированной медицины, где конкретный человек хочет знать свой индивидуальный прогноз, они не отвечают.

Поиск решения обращает нас к иерархии функции почек [5]. В филогенезе нефрона начальным механизмом образования мочи является клубочковая фильтрация. Напротив, последними сформировавшимися механизмами, вероятно, стали секреция и реабсорбция проксимального извитого канальца в сегментах S2–S3. Возможно, именно функции проксимального канальца, как наиболее энергетически зависимые и наименее устойчивые к повреждающим агентам, и должны приниматься во внимание при оценке индивидуального прогноза сохранения функций почек [6].

Базовым транспортным процессом в канальцах нефрона является энергозависимый перенос натрия, на осуществление которого в почках затрачивается основное количество энергии. Её основным ресурсом в корковом веществе почек является окислительное фосфорилирование как источник образования АТФ. За счет макроэнергетических связей ионные насосы в почечных канальцах осуществляют перенос ионов, причем, основная энергия уходит на обеспечение функции натриевого насоса – Na-K-АТФазы [7]. Достаточно напомнить, что почки, которые по своей массе составляют около 0,5% от общего организма, тратят на свое функционирование около 10% кислорода от потребностей организма в состоянии функционального покоя, т.е. из всех крупных органов этот показатель является наибольшим, превышающим расходы сердца и мозга на единицу массы. Такой высокий уровень энергопродукции обеспечивается наибольшим в пересчете на массу органа кровоснабжением – 20% сердечного выброса в состоянии функционального покоя.

Клубочковая фильтрация является относи-

тельно стабильным в физиологических условиях процессом, который мало изменяется и не играет ведущей роли в осуществлении известных гомеостатических функций почек. В то же время, процессы реабсорбции и секреции в канальцах изменяются в широком диапазоне под влиянием преимущественно гормональных стимулов, что позволяет почкам эффективно регулировать водно-солевой обмен [8].

Действительно, клинические наблюдения показывают, что снижение клубочковой фильтрации является не только результатом повреждения клубочков, но и адаптивной реакцией поврежденной почки, направленной на предотвращение потерь ультрафильтрата путем приведения его объема, а значит и объема выполняемой в последующем канальцами работы, в соответствие с функциональными возможностями тубулярного аппарата [6]. Даже при значительном падении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), когда ретенция продуктов, в первую очередь, азотистого метаболизма может увеличиваться и быть в 10 раз и более, способность почек регулировать натриевый и водный баланс остается достаточно высокой, т.е. в физиологических условиях регуляция работы нефрона осуществляется преимущественно в мозговом веществе, а при патологии с развитием энергетической недостаточности канальцев происходит переключение на сосудисто-клубочковый уровень регуляции [9]. Такой переход сопровождается нарушением ведущей тенденции в эволюции почек, которая обеспечивает мощность и точность осуществления гомеостатических функций на основе повышения канальцевой реабсорбции при относительно меньшей роли изменений клубочковой фильтрации. Возвращаясь к филогенезу, необходимо отметить, что у земноводных регуляция в основном осуществляется путём изменения клубочковой фильтрации, и лишь последующая эволюция почечных функций, особенно после их выхода на сушу, осуществляется путем перехода на преимущественно канальцевый уровень регуляции [6, 10].

Тяжелые повреждения почечного эпителия, особенно проксимального отдела нефрона, приводят к значительному снижению реабсорбции натрия, которое невозможно компенсировать за счёт только тубуло-тубулярного баланса путем увеличения реабсорбции в дистальных канальцах. Таким образом, единственным возможным механизмом компенсации является уменьшение почечного кровотока. Как следствие происходит снижение СКФ до таких объемов ультрафильтрата, которые

способны реабсорбироваться почечными канальцами [11]. В этом ракурсе уменьшение СКФ можно рассматривать как компенсаторное явление.

Критерием достаточной функции канальцев является концентрация натрия в канальцевой жидкости, которая доставляется к *macula densa* дистального канальца, контактирующего с юкстагломерулярным аппаратом клубочков. Далее по механизму тубулогломерулярного баланса уменьшаются почечный кровоток и клубочковая фильтрация.

Основным механизмом активации тубулогломерулярной связи является увеличение секреции ренина и, в конечном итоге, образованию ангиотензина II, концентрация которого возрастает в почках и крови. При этом активация ренин-ангиотензиновой системы особое значение имеет непосредственно в почках. Такая внутрпочечная активация обеспечивает спазм приводящей артериолы и уменьшение фильтрации [6, 12]. Несмотря на первично сосудистый уровень повреждения, функциональные проявления нефропатии во многом аналогичны тем, что и при первичном повреждении канальцев: протеинурия, увеличение экскреции натрия при одновременном снижении СКФ с появлением азотемии. Следовательно, в результате уменьшения почечного кровотока в патогенезе присоединяются вторичные нарушения канальцевого отдела нефрона.

Общепринято признание того, что почки выполняют целый ряд очень важных функций для организма человека. Условно их можно разделить на гомеостатические и органно-системные или негемеостатические [6].

К гомеостатическим функциям относятся: экскреторная, осморегулирующая, волюморегулирующая, ионорегулирующая и функция обеспечения кислотно-основного равновесия. Ко второй группе относят регуляцию концентрации гемоглобина за счет выработки эритропоэтина и ишемического фактора, системы свертывания крови, по меньшей мере с участием урокиназы, регуляцию артериального давления, хотя иногда говорят о регуляции сердечно-сосудистой системы, и, наконец, можно выделить метаболическую – за счет регуляции обмена белка, глюконеогенеза, участия в метаболизме липидов.

Известно, что выполнение гомеостатических функций почек происходит за счет фильтрации, реабсорбции и экскреции. Эти внутрпочечные процессы базируются на функционировании нефронов, являющихся структурно-функциональными элементами почки. В литературе давно, около

60 лет, как утвердилось мнение, что приоритетными функциями почек являются те, которые обеспечивают состояние водно-солевого гомеостаза. Это определяется как большим значением стабильности водно-солевого гомеостаза для существования организма человека, так и огромными энергетическими затратами почек, необходимыми для реализации этих функций. Гомеостатические функции достаточно тонко регулируются как за счет вне-, так и внутрпочечных механизмов, среди которых наибольшее значение имеет эндокринная система (вазопрессин, α -предсердный натрийуретический фактор, альдостерон и ренин-ангиотензиновая система), так и почечных механизмов саморегуляции [13].

Вышеприведенное не вызывает никаких сомнений и относится к фундаментальным понятиям по физиологии почек.

Вместе с тем, следует обратить внимание на то, что иерархия почечных функций, на наш взгляд, выглядит принципиально иной.

Мы считаем, что базовая функция почек – экскреторная, а все остальные выступают как сложная функциональная надстройка, возникшая как следствие функционально необходимой в связи с выполнением экскреторной функции [6]. Необходимость возникновения экскреторной функции почек обусловлена тем, что при процессах метаболизма во всех клетках организма катаболизм органических биомолекул, который в первую очередь обеспечивает каждую клетку и организм в целом энергией, влечет образование, наряду с основными конечными продуктами – водой и углекислым газом, еще целого ряда молекул – эндогенных токсинов. К ним, в первую очередь, относятся азотсодержащие молекулы (например аммиак). Именно эти конечные продукты белкового обмена образуются постоянно и их необходимо удалить из организма.

Возможны два механизма их удаления, а именно:

1) специфическая секреция, которая должна была бы базироваться на появлении специфической для каждой молекулы транспортной системы;

2) использование какого-то неспецифического единого механизма, который бы обеспечивал не выборочное, а общее их удаление [6].

В процессе эволюции в организме были сформированы функции и возникли органы, в первую очередь, это почки, способные обеспечивать удаление всех конечных метаболитов, растворяющихся в воде (а их большинство) за счет процесса ультрафильтрации.

Следует отметить, что во всей внеклеточной жидкости организма концентрация водорастворимых метаболитов практически одинакова, несмотря на специфику органа или ткани, где они образуются благодаря постоянной транскапиллярной диффузии жидкости со всеми ее компонентами, происходящей между водными фазами – внутрисосудистой и внесосудистой воды [6, 13]. Именно на принципе диффузии построена ультрафильтрация, которая происходит в капиллярах клубочков, но интенсивность этого процесса намного выше происходящей в других капиллярах в связи с тем, что гидростатическое давление в них составляет около 60–70 мм рт. ст. Это происходит как за счет высокого объема кровообращения – до 1200 мл/мин, так и разницы в диаметрах между приносящей и выносящей артериями клубочка, из которых последний в 2 раза меньше. И именно это обеспечивает высокое (60–70 мм рт. ст.) гидростатическое давление в капиллярах гломерул и, соответственно, высокую интенсивность ультрафильтрации, приводящую к тому, что около 20 % от протекающей через почки плазмы крови подвергается фильтрации. Этот процесс определяется как клубочковая фильтрация, скорость которой, как известно, в норме составляет 90–120 мл/мин. Поэтому за сутки профильтровывается до 180 л безбелкового ультрафильтрата плазмы крови, который по своему солевому составу и всем водорастворимым органическим и неорганическим соединениям полностью отвечает концентрациям, находящимся во внеклеточной жидкости и, соответственно, в плазме крови [14].

Последующие процессы, происходящие в нефронах, с одной стороны, обеспечивают выведение большинства профильтрованных конечных токсичных метаболитических продуктов. И с другой стороны – за счет сложно организованной и энергетически зависимой реабсорбции в организм возвращают по меньшей мере 99,5 % натрия и 99 % воды, а также большинства других ионов, практически всех метаболитов (глюкоза, аминокислоты и др.). На блокировании обратной реабсорбции глюкозы построена терапия ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2). И, кстати, аналогичного процесса в кишечнике – ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 1-го типа (иНГЛТ1), повышающего эффективность ренопротекции при сахарном диабете 2 типа [15].

Одновременно в гомеостатической деятельности почек принимают участие секреторные процессы: секреция H^+ , аммиака и некоторых орга-

нических соединений. Хотя функционирование канальцев нефронов очень важно, и именно они обеспечивают основные гомеостатические функции по постоянству водно-солевой внеклеточной среды, а процессы транспорта требуют огромных энергозатрат и наличия сложных систем регуляции этих процессов, все же первичной базовой функцией почек является экскреторная [6]. Принципиально отметить, что термин «экскреторная» отличается от урологической трактовки, подразумевающей выделение мочи из чашечно-лоханочной системы.

Именно для постоянного удаления из организма конечных продуктов метаболизма в эволюции была создана существующая двухкомпонентная система мочеобразования. Но необходимость для этого высокого уровня клубочковой фильтрации привела к тому, что фильтруется за сутки такое количество внеклеточной малобелковой жидкости, которое по общему объему равно около 200 % массы тела. Это обуславливает обязательную необходимость возвращения в организм основного количества ультрафильтрата, т.е. ионов и органических веществ, и только для того, чтобы подавляющее большинство этой жидкости (99 % и даже больше) вернулось в организм. Отсюда чрезвычайная важность всех существующих гомеостатических функций почек, хотя все они эволюционно сформировались для того, чтобы обеспечить постоянство процесса выведения из организма именно конечных продуктов метаболизма. Вот почему в иерархии почечных функций первичной и базовой является экскреторная функция.

Подтверждением этого положения является то, что функциональная недостаточность почек, острая и особенно хроническая, проявляются в первую очередь уремией, т.е. состоянием, обусловленным накоплением в крови конечных продуктов метаболизма, действующих как эндогенные токсины. Главной причиной этого является снижение СКФ. Действительно, в организме постоянно образуется огромное количество конечных метаболитов. Их объем составляет более половины от всех экскретируемых с мочой веществ. Можно произвести несложные расчёты. Экскреция осмотически активных веществ составляет в среднем 700–800 мосм. На органические вещества приходится до 50 % этой величины, за исключением аммонийных солей, составляющих около 50–70 мэкв или 100–150 мосм. Следовательно, к остальным относится около 400–500 мосм или 0,45–0,5 моль, т.е. органических конечных метаболитов образуется и выводится из организма

человека около 0,6 моль, причем до 0,5 моль приходится на долю мочевины, которая составляет около 90 %.

Токсичность плазмы у больных с уремией не вызывает сомнений, хотя до сих пор не все конкретные уремические токсины точно установлены [5, 6]. Тем не менее, известные можно объединить, как минимум, в 2 группы. Часть из них токсичны сами по себе, часть – образуют токсичные метаболиты. Так или иначе, но эффекты уремических токсинов появляются только при значительном уменьшении СКФ. Наконец, последним аргументом в пользу важной роли фильтрации в почках является то, что наиболее успешные технологии гемодиализа базируются именно на принципах ультрафильтрации.

Что касается других гомеостатических функций почек, то за исключением острой задержки мочи выведение избытка воды или солей возможно даже при ХБП 5 стадии. Например, при СКФ 10 мл/мин в сутки фильтруется около 15 л внеклеточной жидкости и, если при этом реабсорбция снижается не более чем на 5–10 %, то этого достаточно для обеспечения регуляции водно-солевого обмена.

Уремия является главным следствием острой и хронической недостаточности. Между тем, клиническая картина и характер нарушений гомеостаза при этих почечных синдромах не ограничиваются накоплением уремических токсинов, а сопровождаются нарушениями водно-солевого гомеостаза (отек, дизония, ацидоз и т.д.). Но они являются вторичными по отношению к нарушению экскреторной функции и обусловлены уменьшением количества функционирующих нефронов, что является основной причиной нарушения клубочковой фильтрации. Снижение экскреторной функции почек связано с тем, что при развитии патологии почек всегда наблюдаются те или иные нарушения канальцевых структур нефронов и, соответственно, процессов реабсорбции и секреции.

Вышеизложенное позволяет нам уверенно утверждать, что базовой гомеостатической функцией почек является экскреторная, но ее выполнение сопровождается появлением других гомеостатических функций, обеспечивающих возможность ее реализации без развития вторичных нарушений гомеостаза.

COVID-19, ввиду негативного влияния на функцию почек у здоровых и особенно людей с хронической болезнью почек, вновь обратил внимание на уязвимость и способность к восстановлению функций почек.

Результаты нашего исследования BIRCOV [16] показали, что в первые недели COVID-19 у людей с артериальной гипертензией при/без ХБП наблюдается снижение рСКФ и/или появляется альбуминурия и повышается уровень мочевой кислоты в крови. Более значимое снижение рСКФ имеет место при ХБП 4 стадии. Восстановление показателей рСКФ и альбуминурии отмечается не у всех пациентов в сроки наблюдения до 24 нед от дебюта COVID-19. Наименьшее количество негативных эффектов отмечено у людей, принимавших прямой ингибитор ренина в качестве основной антигипертензивной терапии, а наиболее выраженную гипотензию наблюдали у принимавших иАПФ.

В рассмотренной клинической модели влияния коронавируса на функции почек, оценивающейся по параметрам альбуминурии и рСКФ, действовали два негативных фактора, а именно: артериальная гипертензия и влияние вируса через АПФ2 рецептор эндотелия капилляров и канальцевой системы почек [17]. Коронавирус не оказывал прямого токсического воздействия на гломерулу, значит снижение СКФ было, скорее, вторичным по отношению к канальцам, т.е. в такой ситуации вновь опускается важный компонент повреждения почек, который может определять длительность их функционирования.

Небезынтересной в этой связи является оценка частоты острого повреждения почек (ОПП), вызванного COVID-19. По данным разных авторов, она составила от 2 % (Украина) до 50 % (США). Если взять средние значения [18] – 33 %, то большинство из них классифицируются как ОПП 1 стадии, 16 % – нуждается в заместительной почечной терапии, а смертность от ОПП – COVID-19 составляет 68 %, при этом значительно выше у пациентов с ОПП на фоне ХБП.

Важным итогом исследования BIRCOV являлся факт повышения гиперурикемии при COVID-19. Известно, что уровень мочевой кислоты выполняет компенсаторную роль и способствует повышению рСКФ. Поэтому при ХБП 1–2 стадий, вероятно, коррекция гиперурикемии [19], принимая во внимание сердечно-сосудистые, урологические и ревматологические риски, является оправданной, а при ХБП 4 стадии не имеет смысла. Как, напротив, имеет смысл у людей без высоких сердечно-сосудистых рисков отменять иРААС при ХБП 4–5 стадии для поддержания остаточной гиперфильтрации.

Существует обоснованное мнение, что в почках при хронической болезни почек находятся две группы нефронов [5]:

1-я – функционирующие:

1А – интактные и в состоянии гиперфункции (при рСКФ <60 мл/мин);

1Б – повреждённые с различной степенью компенсаторного снижения скорости клубочковой фильтрации в них;

2-я – нефункционирующие. Это погибшие полностью и «выключенные», т.е. повреждённые и РАС выключенные.

Почему это важно. К примеру, в пробе по Нечипоренко показатели мочевого синдрома регистрируются по данным работы и функционирующих неповрежденных и повреждённых, но фильтрующих нефронов. Кроме того, нет привязки к времени и скорости клубочковой фильтрации.

Таким образом, сложившаяся на сегодня клиническая практика показывает, что рСКФ – удобный метод оценки функции почек, но не позволяющий оценить прогноз функции почек, так как он базируется на одной не самой информативной ее характеристике. Сочетание с альбуминурией, другими клиническими показателями, собираемыми в одну формулу, повышает точность прогноза, но, вероятно, упускает «персонифицированную» оценку прогноза, т.е. нам представляется, что оценка прогноза должна строиться на анализе работы функционирующих и «выключенных» нефронов, анализе функции проксимальных канальцев и фильтрации вместе и, очевидно, в нагрузочной пробе [5, 20].

В этой связи мы вновь возвращаемся к проведению водно-солевой пробы оценки функционального резерва почек (ФРП), которая эти нюансы позволяет выявить [21]. Заметим, ранее ее выполнение требовало достаточно трудоемкой последовательности действий. Сейчас, когда анализ отношения альбумин/креатинин мочи занимает на анализаторе 6 мин, определение креатинина крови и рСКФ – 30 с, а стандартизированный раствор представляет собой наполовину разбавленный 0,9% хлорид натрия, целесообразность такого подхода является очевидной.

Напомним, что в серии исследований на здоровых добровольцах было показано, что оптимальной по величине является водная или солевая нагрузка в количестве 0,5% от массы тела. Причём, при изучении реакции на различные концентрации хлорида натрия (от 0,05 до 0,9%) было обнаружено [6], что увеличение клубочковой фильтрации отчётливо происходит при концентрации 0,2% и достигает максимальных значений при 0,5% хлорида натрия, а дальнейшее повышение концентрации до 0,9% приводит к уменьшению

диуреза вследствие того, что начинает преобладать осморегулирующая функция, и почка начинает работать в режиме концентрирования.

В результате для проведения клинической диагностической пробы с целью выявления функционального резерва почек нами был рекомендован пероральный приём 0,45–0,50% раствора хлорида натрия в объёме 0,5% от массы тела. Скорость клубочковой фильтрации, которая была определена при такой нагрузке, сравнивается с данными, полученными во время определения фильтрации при спонтанном суточном диурезе либо с расчётными данными по формуле GFR-EPI (app your GFR). В последующем скорость клубочковой фильтрации до пробы принимается за 100% с расчётом в процентах величины фильтрации после солевой нагрузки. Следовательно, функциональный резерв почек определяется как разница между максимальной и базальной величинами клубочковой фильтрации, выраженная в процентах.

Принимается, что ФРП присутствует, если фильтрация $\geq 10\%$, снижен от 5 до 10%, а при $\leq 5\%$ он отсутствует [5]. Установлено, что у здоровых лиц ФРП может достигать 50% и больше. Стойкое снижение или отсутствие ФРП свидетельствует об уменьшении количества действующих нефронов, а также о возможности явлений гиперфильтрации в них. Установлено, что если при наличии мочевого синдрома и снижении клубочковой фильтрации при проведении пробы на наличие ФРП он выявляется, то это свидетельствует о том, что в повреждённых нефронах в стационарных условиях активно уменьшаются кровоток и фильтрация. В свою очередь, это является адаптивной реакцией, направленной на уменьшение функциональной нагрузки на канальцевый отдел нефрона, которая предотвращает ренальные потери электролитов и органических веществ при повреждении канальцевого отдела нефрона.

Таким образом, разработанная методика определения ФРП является физиологически обоснованной, точной и доступной для применения в клинических условиях. Она позволяет уточнить характер и степень повреждения нефронов. Кроме того, с помощью данной методики становится возможным выявление начальных этапов развития хронической болезни почек до развития азотемии и появления признаков хронической почечной недостаточности.

Для уточнения характера и степени повреждения проксимальных канальцев можно использовать методику диагностики скрытой протеинурии. При этом сравнивается экскреция белка за

1 мин в условиях суточного диуреза и при солевой пробе во время определения ФРП. Установлено, что если при проведении пробы протеинурия за единицу времени или в пересчёте на 1 мл клубочковой фильтрации возрастает, т.е. наблюдается увеличение удельной протеинурии, то это свидетельствует о том, что у части повреждённых нефронов была снижена клубочковая фильтрация по механизму канальцево-клубочкового баланса, что приводит к снижению протеинурии, а данные возросшей протеинурии при солевой нагрузке свидетельствуют о реальной степени повреждения нефронов [6]. Необходимо отметить, что такой анализ перспективен и для оценки реабсорбции натрия, фосфатов, глюкозы и аминокислот.

Таким образом, оценка ФРП позволяет выявить наступающее снижение реабсорбции ультрафильтрата в проксимальных канальцах, особенно натрия, что приводит к включению адаптационного увеличения реабсорбции в дистальных канальцах, т.е. компенсации по механизму канальцево-канальцевого баланса. Если компенсаторные механизмы активации дистальной реабсорбции недостаточны, то активируется юктагломерулярный аппарат с увеличением секреции ренина. Последний включает активацию внутрипочечной РАС, и ангиотензин II суживает приводящую почечную артериолу. Это компенсаторная реакция по типу канальцево-клубочкового баланса. Основная задача этого механизма – привести в соответствии функциональным возможностям канальца, в первую очередь реабсорбции натрия, тот объем натрия, который поступает при фильтрации в просвет нефрона. Но при такой компенсации:

а) развивается азотемия, которая приводит к интоксикации;

б) уменьшается почечный кровоток.

Степень уменьшения почечного кровотока обратно пропорциональна функциональным возможностям канальцев. Если повреждение тяжелое, то уменьшение кровотока может привести так же и к ишемии почек, и вторичному ишемическому повреждению.

К слову следует напомнить, что расхожая рекомендация много пить, в том числе при ХБП, не оправдана как универсальная опция [22]. Базируясь на анализе водной нагрузки у людей с ХБП (собственные и зарубежные исследования) скорее следует рекомендовать много пить при ХБП 1–2, не менять свой водный рацион при ХБП 3 и ограничивать водную нагрузку, опираясь на критерий суточного выделения мочи в физиологической норме при ХБП 4–5 [23–25].

Таким образом, отвечая на заглавный вопрос «как построить прогноз функции почек на перспективу», мы считаем необходимым сформулировать следующие рекомендации.

1. Для рутинной амбулаторной практики быстрого ответа пациенту – загляните в таблицу KDIGO и выберите цвет сектора на основе альбуминурии и рСКФ.

2. Если Вы обладаете большим временем и хотите дать более индивидуальную оценку – воспользуйтесь калькулятором QxMD.

3. Если Вы хотите дать персонифицированный совет – проведите 1-часовую пробу для оценки ФРП и независимо от низкой рСКФ дайте надежду пациенту и себе в его сохранной функции почек (если ФРП окажется более 10%).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter Suppl* 2013; 3: 1–150
2. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg182/resources/guidance-chronic-kidney-disease-pdf>
3. Ivanov D, Mintser O, Ivanova M. Adding elevated bp for CKD prognosis by GFR and albuminuria category NDT 2015 / 05 Vol. 30; Iss. suppl_3 doi 10.1093/ndt/gfv191.45
4. https://qxmd.com/calculate/calculator_347/chronic-kidney-disease-management-bc-guidelines
5. Гоженко АИ, Иванов ДД, Никитенко ОП, Сирман ВМ. Функциональный почечный резерв: физиология, патофизиология и диагностика. Применение в практике. Киев, Издатель Заславский А.Ю., 2019. 151 с
6. Кришталь МВ, Гоженко АИ, Сирман ВМ. Патолофізіологія нирок. Одеса, Фенікс. 2020. 143 с
7. Lau YT, Cheng HS, Hsieh CC. Sodium transport in hypertension. *Chin J Physiol* 1992;35(3):241–256. PMID: 1338308
8. Gagnon F, Hamet P, Orlov SN. Na⁺, K⁺ pump and Na⁺-coupled ion carriers in isolated mammalian kidney epithelial cells: regulation by protein kinase C. *Can J Physiol Pharmacol* 1999 May;77(5):305–319. PMID: 10535680
9. Riese K, Beyer AT, Lui GM, Crook RB. Dopamine D1 stimulation of Na⁺, K⁺, Cl⁻ cotransport in human NPE cells: effects of multiple hormones. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998 Jul; 39(8):1444–1452. PMID: 9660493
10. Cherney DZI, Ferrannini E, Umpierrez GE et al. Efficacy and safety of sotagliflozin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 2021 Aug 2. doi: 10.1111/dom.14513. (Original study)
11. Gagnon F, Hamet P, Orlov SN. Na⁺, K⁺ pump and Na⁺-coupled ion carriers in isolated mammalian kidney epithelial cells: regulation by protein kinase C. *Can J Physiol Pharmacol* 1999 May; 77(5):305–319. PMID: 10535680
12. Orlov SN, Hamet P. Intracellular monovalent ions as second messengers. *J Membr Biol.* 2006 Apr;210(3):161–172. doi: 10.1007/s00232-006-0857-9. Epub 2006 Aug 14. PMID: 16909338
13. Urazaev AKh. Natrii-kalii-khlorny kotransport kletочноi membrany [The sodium-potassium-chloride cotransport of the cell membrane]. *Usp Fiziol Nauk* 1998 Apr-Jun;29(2):12–38. Russian. PMID: 9659682
14. Gallaher J, Bier M, Siegenbeek van Heukelom J. The role of chloride transport in the control of the membrane potential in skeletal muscle – theory and experiment. *Biophys Chem* 2009

Jul;143(1-2):18–25. doi: 10.1016/j.bpc.2009.03.008. Epub 2009 Mar 25. PMID: 19361905

15. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease Deepak L. Bhatt, MD, MPH, Michael Szarek, PhD, Bertram Pitt, MD, Christopher P. Cannon, MD, Lawrence A. Leiter, MD, Darren K. McGuire, MD, MHSc, Julia B. Lewis, MD, Matthew C. Riddle, MD, Silvio E. Inzucchi, MD, Mikhail N. Kosiborod, MD, David Z.I. Cherney, MD, PhD, Jamie P. Dwyer, MD et al, for the SCORED Investigators * *N Engl J Med* 2021; 384:129–139

16. Иванов ДД, Гоженко АИ, Иванова МД, Завальная ИН. Влияние COVID-19 на функцию почек у пациентов с артериальной гипертензией 1–2 степени и хронической болезнью почек. *Нефрология* 2022;26(1):34–43. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-34-43

Ivanov DD, Gozhenko AI, Ivanova MD, Zavalnaya IN. Effect of COVID-19 on kidney function in patients with arterial hypertension grade 1–2 and CKD. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2022;26(1):34–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-1-34-43>

17. Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *BMJ* 2020 Apr 2;369:m1313. doi: 10.1136/bmj.m1313

18. Aroca-Martínez G, Musso CG, Avendaño-Echavez L, Vélez-Verbel M, Chartouni-Narvaez S, Hernandez S, Hinojosa-Vidal MA, Espitaleta Z, Cadena-Bonfanti A. Differences between COVID-19-induced acute kidney injury and chronic kidney disease patients. *J Bras Nefrol* 2022 Feb 28;S0101-28002022005018401. English, Portuguese. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2021-0161

19. Иванов ДД, Кушниренко СВ, Мельник ИИ и др. Технология сохранения функции почек у людей с ХБП и гиперурикемией. Сборник тезисов III Международной научно-практической конференции «Здоровые почки – здоровая жизнь», посвященной Всемирному дню почки – 2022, 25 марта 2022 года, 81–85

Ivanov DD, Kushnirenko SV, Melnik II et al. Technology of renal function preservation in people with CKD and hyperuricemia. III International Scientific and Practical Conference "Healthy kidney – healthy life", dedicated to World Kidney Day – 2022, March 25, 2022, 81–85

20. Ivanov DD, Ivanova MD. Febuxostat improves GFR and BP in non-diabetic adults with CKD 2-3: 4 years follow-up – NDT, 2015, SP 326

21. Иванов ДД, Гоженко АИ, Савицкая ЛМ. Индивидуализация ренопротекции в зависимости от расчетной скорости клубочной фильтрации и функционального резерва почек. *Нефрология* 2019;23(1):9–14. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-1-9-14>

Ivanov DD, Gozhenko AI, Savytska LM. Individualization of renoprotection in dependence from estimated glomerular filtration rate and renal functional reserve. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(1):9–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-1-9-14>

22. Ivanov D, Savytska L, Kulachek V. The association of kidney stress test with water salt loading with estimated glomerular filtration rate decline in patients with chronic kidney disease stage 1-3. *Archives of the Balkan Medical Union Balkan Medical Union Sept* 2019;54(3): 11–17

23. Иванов Д, Иванова М. Гидратация: обзор 3 исследований. *Почки* 2020; 9(1)

24. Ivanova MD, Gozhenko AI, Crestanello T, Ivanov DD. Early Coaching to Increase Water Intake in CKD. *Ann Nutr Metab Received*: January 29, 2020 Accepted: February 5, 2021 Published online. doi: 10.1159/000515276

25. Ivanov DD, Ivanova MD. Hydration: the review of 3 trials Počki. 2020;9(1):10–13. doi: 10.22141/2307-1257.9.1.2020.196911

Сведения об авторах:

Проф. Гоженко Анатолий Иванович, д-р мед. наук 65039, г. Одесса, ул. Канатная, д. 92. Государственное предприятие «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта Министерства здравоохранения Украины», директор института. Тел.: +380 048 728 14 52, +380 048 722 53 64, E-mail: prof.gozhenko@gmail.com. ORCID 0000-0001-7413-4173

Проф. Иванов Дмитрий Дмитриевич, д-р мед. наук 01112, Украина, г. Киев, ул. Дорогожичская, д. 9. Национальный университет охраны здоровья им. П.Л. Шупика МЗ Украины, заведующий кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии. Тел.: +38 (044) 2846897, E-mail: drivanovdd@gmail.com. ORCID 0000-0003-2609-0051

About the authors:

Prof. Gozhenko Anatoly Ivanovich, MD, PhD, DMedSci 65039, Odessa, Kanatnaya street, 92. Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Ministry of Health of Ukraine, director of the institute. Phone: +380 048 728 14 52, +380 048 722 53 64, E-mail: prof.gozhenko@gmail.com ORCID 0000-0001-7413-4173

Prof. Ivanov Dmitry Dmitrievich, MD, PhD, DMedSci 01112, Ukraine, Kiev, st. Dorogozhetskaya, 9. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Head of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy. Tel +38 (044) 2846897, E-mail: drivanovdd@gmail.com ORCID 0000-0003-2609-0051

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflict interest.

Статья поступила в редакцию 25.04.2022;
одобрена после рецензирования 01.07.2022;
принята к публикации 25.07.2022
The article was submitted 25.04.2022;
approved after reviewing 01.07.2022;
accepted for publication 25.07.2022