

© И.Г.Каюков, 2004
УДК 616.153.495.9

И.Г. Каюков

ПОЧЕМУ СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ, А НЕ КОНЦЕНТРАЦИЯ КРЕАТИНИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ?

I.G. Kayukov

WHY GLOMERULAR FILTRATION RATE RATHER THAN CREATININE CONCENTRATION IN BLOOD SERUM?

Курс нефрологии и диализа факультета последипломного обучения, научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: креатинин, скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек

Key words: creatinine, glomerular filtration rate, chronic kidney disease.

Вопрос:

Спрашивает старший ординатор клиники гематологии и клинической иммунологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова К.А. Зайцев:

В настоящее время для оценки функционального состояния почек в большей мере рекомендуется ориентироваться на величину скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а не на концентрацию креатинина в сыворотке крови. Насколько мне известно, значение СКФ, определенное по величине клиренса креатинина, часто дает ошибочные результаты. Стоит ли в практической деятельности, особенно врача не нефролога, обязательно прибегать к более сложному и трудоемкому методу или все же можно ограничиться определением концентрации сывороточного креатинина?

Ответ:

Отвечает доктор медицинских наук, профессор курса нефрологии и диализа факультета последипломного обучения, заведующий лабораторией клинической физиологии почек научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова И.Г. Каюков

Глубокоуважаемый Константин Александрович!

На самом деле Вы задали не один, а несколько очень непростых вопросов. В этом кратком ответе я не смогу осветить все затронутые Вами проблемы. Замечу, однако, что в настоящее время в

журнале «Нефрология» готовится серия публикаций, в которых предполагается рассмотреть различные аспекты заинтересовавшей Вас темы. Надеюсь, из этих сообщений Вы и другие читатели журнала сможете получить более подробную информацию, в том числе по существу поднятых Вами проблем. Здесь же я постараюсь в весьма сжатом виде дать ответы только на некоторые Ваши вопросы.

Проблема оценки интенсивности гломерулярной ультрафильтрации – основного механизма мочеобразования, естественно, начала интересовать клиницистов еще в двадцатых-тридцатых годах прошлого века, на заре становления научных основ современной клинической нефрологии.

В последние годы этот вопрос стал еще более актуальным, что в многом связано с введением понятия хроническая болезнь почек (ХБП), предложенного экспертной группой Национального Почечного Фонда США. Это понятие весьма благожелательно воспринято мировым нефрологическим сообществом и входит в практику очень быстрыми темпами. Концепция ХБП позволяет нефрологам всего мира по одним и тем же критериям оценивать тяжесть почечной патологии, планировать меры первичной и вторичной профилактики, проводить сопоставимые эпидемиологические исследования. Диагностика ХБП и определение ее тяжести (стадии) базируется в основном на величине СКФ. Эксперты Национального Почечного Фонда справедливо сочли, что этот параметр наиболее полно и просто (в виде одного конкретного числового значения) характеризует функциональное состояние почек. Кроме того он понятен большинству врачей самых разных спе-

циальностей, а его изменения тесно связаны с выраженностью или наличием тех или иных проявлений или осложнений хронических заболеваний почек. Концепцию ХБП мы неоднократно подробно рассматривали в целом ряде наших сообщений [1,2]. Кроме того, наши коллеги недавно опубликовали практически полный перевод материалов Национального Почечного Фонда США, относящихся к проблеме ХБП [3]. Поэтому здесь я не буду далее заострять внимание на данной теме.

К настоящему времени предложено несколько десятков (а с модификациями, возможно, и около сотни) различных методов измерения СКФ. Эти способы могли быть основаны как на введении экзогенных гломерулотропных маркеров (инулин, комплексоны, рентгеновские контрасты и др.), получении проб сыворотки крови и мочи или только на заборах крови с введением или отсутствием введения различных тест-агентов и т.д. Тем не менее из-за сложности и дороговизны подавляющее большинство данных методов не вошло в широкую практику. В арсенале клинической нефрологии, да и медицины в целом, во всем мире долгое время, по сути, оставались два способа: концентрация сывороточного креатинина (*Scr*) и его клиренс (*Scr* – например, известная подавляющему большинству врачей-практиков нашей страны «проба Реберга»).

Концентрация креатинина в сыворотке крови, несомненно, очень простой, малозатратный, нетрудоемкий и не обременительный для пациента (не требуется сбор мочи) подход к оценке СКФ. При этом, в частности, предполагается, что креатинин образуется в организме с постоянной скоростью и выводится из организма только почками и только путем гломерулярной фильтрации. Отсюда следует, что между величиной СКФ и *Scr* должны существовать тесные количественные взаимоотношения: нарастание *Scr* по мере снижения СКФ. Такие взаимоотношения действительно существуют, однако давно известно, что данная взаимосвязь не линейна. При умеренном уменьшении СКФ *Scr* увеличивается очень медленно и начинает драматически возрастать, когда скорость клубочковой фильтрации снижается примерно до 30 мл/мин. Поэтому на ранних стадиях хронических заболеваний почек, при очень близких уровнях *Scr*, значения СКФ могут различаться почти в два раза. Согласитесь, что СКФ, например 50 и 80 мл/мин, не одно и то же. Поэтому, ориентируясь только на *Scr*, часто можно допустить довольно грубую ошибку в оценке функционального состояния почек, в том числе неправильно диагностировать стадию ХБП.

Использование, единственно, *Scr* для оценки

СКФ создает еще целый ряд проблем. Дело в том, что в широкой клинической практике во всем мире для определения концентраций креатинина в сыворотке крови и моче пользуются химической реакцией Яффе в различных ее модификациях. К сожалению, в сыворотке крови с помощью реакции Яффе измеряется не только креатинин, но и так называемые «некреатининовые хромогены» (кетоны, кетокислоты, мочева кислота, билирубин, некоторые лекарства и др.). Причем вклад этих хромогенов в ряде случаев может достигать почти 25%. Понятно, что в данной ситуации значение *Scr* будет завышаться, а оценка СКФ – занижаться. Кроме того, истинная величина вклада хромогенов в значение концентрации креатинина у конкретного индивидуума никогда не известна, что создает предпосылки для дальнейших трудно предсказуемых ошибок. Существующие более точные методы определения креатинина, например, ферментативные или масс-спектрометрические, распространения в клинике не имеют из-за сложности и в первую очередь дороговизны.

На величину концентрации сывороточного креатинина может оказать влияние еще ряд факторов. В частности уменьшение продукции данного метаболита вследствие снижения мышечной массы в поздних стадиях ХБП или увеличения внепочечной (через желудочно-кишечный тракт) деградации/экскреции креатинина. Очевидно, что два последних обстоятельства будут занижать *Scr* и, следовательно, завышать оценку СКФ, основанную на определении уровня этого соединения в сыворотке крови.

Перечень потенциальных проблем, возникающих при применении *Scr* в качестве оценки величины СКФ у конкретного больного, далеко не исчерпывается перечисленными выше. Однако и из этого вытекает довольно высокая вероятность появления большого количества практически не предсказуемых ошибок. Стоит заметить, что некоторые из описанных ранее факторов влияют на величину *Scr* противоположным образом. Они иногда могут взаимно компенсировать друг друга и, как ни странно, повышать, таким образом, надежность оценки СКФ. Тем не менее эффективность такого взаимного уравнивания у конкретного индивидуума учету не поддается.

Отдельную проблему при оценке СКФ по величине *Scr* создают возраст, пол (таблица), а также раса пациента [4]. Из приведенной таблицы становится очевидным, что *Scr* примерно 130 мкмоль/л, соответствующая критическому уровню СКФ (60 мл/мин) для выявления ХБП у тридцатилетнего мужчины, у пожилой женщины может

**Концентрация креатинина
в сыворотке крови, соответствующая уровню
СКФ 60 мл/мин
(адаптировано по Coresh J et al. [4])**

Возраст, годы	Мужчины мг/дл / мкмоль/л	Женщины мг/дл / мкмоль/л
30	1,47 / 129,9	1,13 / 99,9
40	1,39 / 122,9	1,08 / 95,5
50	1,34 / 118,5	1,03 / 91,1
60	1,30 / 114,9	1,00 / 88,4
70	1,26 / 111,4	0,97 / 85,8
80	1,23 / 108,7	0,95 / 84,0

ассоциироваться с гораздо более тяжелым поражением функции почек.

Использование клиренса креатинина в качестве меры СКФ дает, по сути, одно преимущество. Оно позволяет получить количественную (хотя иногда и весьма неточную) оценку объема жидкости, подвергшейся ультрафильтрации в гломерулярных капиллярах. В то же время многие факторы, влияющие на значение *Scr*, сказываются и на величине *Ccr*, хотя обычно и с обратным знаком: воздействия, завышающие уровень сывороточного креатинина, будут занижать его клиренс и наоборот. Кроме того, на значение *Ccr* очень существенно влияет еще одно обстоятельство. Креатинин не является идеальным маркером СКФ, поскольку выделяется почками не только путем клубочковой фильтрации, но и в какой-то мере за счет секреции в канальцах. Очевидно, что данная особенность будет завышать истинные значения СКФ при ее определении на основе клиренса креатина.

Величина канальцевой секреции креатинина у каждого человека строго индивидуальна, и прогнозировать ее практически невозможно. По мере ухудшения функционального состояния почек объем тубулярной секреции в целом значительно возрастает, что естественно увеличивает значения *Ccr* и приводит к еще большему завышению СКФ. Однако изменения интенсивности секреции креатинина в канальцах по мере уменьшения количества функционирующих нефронов опять-таки значительно различаются у разных субъектов. Известны пациенты, у которых, несмотря на выраженное уменьшение СКФ, наблюдаются нулевые или даже отрицательные значения нетто тубулярной секреции креатинина, что фактически указывает на канальцевую реабсорбцию этого метаболита. Поскольку измерять величину канальцевой секреции креатинина у конкретного больного в повседневной практике невозможно, данное обстоятельство еще более расширяет поле возможных ошибок оценки СКФ. На величину *Ccr* может оказать влияние еще ряд условий, но рас-

считывать их здесь не представляется возможным. Отмечу только один момент. Точность определения данного параметра решающим образом зависит от правильности измерения объема мочи. Даже небольшие ошибки при сборе диуреза могут либо резко занижать, либо завышать *Ccr*. Как показывает опыт многих лечебных учреждений, в том числе и нашей клиники, на погрешности при получении образцов мочи приходится до 80% всех ошибок измерения этого показателя.

Альтернативой клиренсу креатина может быть любой из более надежных способов измерения СКФ, как правило, связанных с введением экзогенных тест-агентов. Кроме того, в последние годы начинает использоваться возможность оценки СКФ на основе еще одного эндогенного метаболита – цистатина С. Цистатин С – протеин, образующийся в ядерных клетках с постоянной скоростью. Он свободно фильтруется в клубочках, полностью метаболизируется в канальцах. Продукция его не зависит от массы тела, пола, наличия воспалительных процессов или опухолей. Концентрация цистатина С в плазме линейно коррелирует с СКФ и более чувствительна к ее изменениям, чем *Scr*. Тем не менее этот метод пока довольно дорог, а его надежность нуждается в дальнейшей проверке.

Таким образом, практическая медицина давно встала перед проблемой поиска простого, дешевого, малотравматичного и эффективного способа оценки СКФ. В связи с этим были предложены так называемые «расчетные» методы данного параметра. Они, как правило, основаны на однократном заборе пробы венозной крови, не требуют введения экзогенных маркеров и сбора мочи, а расчет СКФ выполняется на основе измерения одного или нескольких легко доступных лабораторных показателей. Из подобных способов довольно широкую популярность завоевал метод, предложенный в 1976 г. D.W. Cockcroft и M.H. Gault [5]. Следует, однако, иметь в виду, что данный способ не рекомендуется использовать при значениях СКФ ниже 30 мл/мин.

Формула Коккрофта–Гальта
(140 – ВЗ, г) (МТ, кг)

$$Ccr = \frac{(140 - BZ, g) (MT, kg)}{72 \times Scr}$$

полученное значение у женщин умножить на 0,85,

ВЗ – возраст, годы;

МТ – масса тела, кг

Scr – концентрация креатинина в сыворотке крови, мг/дл

$$Scr - \text{мг}/100 \text{ мл} = Scr \text{ мкмоль/л} : 88,4$$

Более современные варианты расчетных ме-

тодов определения СКФ были выведены в ходе мультицентрового исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [6]. Наиболее точным авторы данной разработки сочли седьмой вариант из выведенных в ходе данного исследования уравнений. Тем не менее, данный способ требует измерения не только *Scr*, но и уровней альбумина и мочевины в сыворотке крови, что при массовых исследованиях может создать определенные проблемы.

Формула MDRD₇:

$$\text{СКФ}_{\text{MDRD7}} (\text{мл/мин}) = 170 \times (\text{Scr} \times 0,0113)^{-0,999} \times \text{ВЗ}^{-0,176} \times (\text{Sur} \times 2,8)^{-0,17} \times \text{АЛ}^{0,318},$$

где: *Scr* – концентрация креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л,

ВЗ – возраст, годы,

Sur – концентрация мочевины в сыворотке крови, ммоль/л,

АЛ – концентрация альбумина в сыворотке крови, г/дл.

У женщин полученную величину следует умножить на 0,762; у чернокожих пациентов – на 1,18.

Поэтому был предложен еще более простой способ оценки СКФ, основанный только на измерении концентрации сывороточного креатинина. Данный способ, как свидетельствуют данные мировой литературы, приобретает все более широкую популярность и рекомендуется к применению в повседневной клинической практике.

Сокращенная формула MDRD:

$$\text{СКФ, мл/мин/1,73 м}^2 = 186 \times (\text{Scr})^{-1,154} \times (\text{ВЗ})^{-0,203} \times (0,742_{\text{ж}}) \times (1,210_{\text{аа}}),$$

где: *Scr*, концентрация креатинина в сыворотке крови, мг/дл

ВЗ – возраст, годы

_ж – женщины

_{аа} – афроамериканцы

Создание MDRD-методов оценки СКФ естественно стало большим шагом вперед в развитии не только нефрологии, но и других отраслей практической медицины. Тем не менее разработка этих способов, конечно, не решила всех существующих проблем. Во-первых, эти подходы очень чувствительны к методу, которым непосредственно измеряется концентрация креатинина. Поскольку производители в своих лабораторных анализаторах

используют разные модификации реакции Яффе и применяют различные варианты калибровок, результаты определения СКФ могут довольно значительно различаться в разных лабораториях. Этот вопрос сейчас является одним из наиболее актуальных и находится в стадии разрешения.

Во вторых, следует помнить, что есть ситуации, в которых использование расчетных способов невозможно. В таких случаях необходимо использовать клиренсовые методы определения СКФ, в том числе и *Scr*.

Ситуации, в которых необходимо использовать клиренсовые методы определения СКФ:

- Очень пожилой возраст и нестандартные размеры тела (пациенты с ампутацией конечностей)
- Выраженные истощение и ожирение
- Заболевания скелетной мускулатуры
- Паралегия и квадрилегия
- Вегетарианская диета
- Быстрое снижение функции почек
- Перед назначением нефротоксичных препаратов
- При решении вопроса о начале заместительной почечной терапии

Как бы то ни было грамотное применение «расчетных» способов определения СКФ открывает новые перспективы в оценке функционального состояния почек в обычной практике врачей разных специальностей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17
2. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Добронравов ВА, Кучер АГ, Тугушева ФА. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-14
3. Земченков АЮ, Томилина НА. «К/ДОКИ» обращается к истокам хронической почечной недостаточности (О новом разделе Рекомендаций К/ДОКИ по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек. *Нефрология и диализ* 2004; 6(3): 205-220
4. Coresh J, Astor BC, McQuillan G et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002 39(5): 28-36
5. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31-41
6. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine a new prediction indication. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6): 471-482

Поступила в редакцию 14.10.2004 г.